

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

SALAGEN 5 mg filmsko obložene tablete

pilokarpinijev klorid

1. IME ZDRAVILA

Salagen 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg pilokarpinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete za peroralno uporabo so bele, okrogle, bikonveksne, brez zareze, z reliefno oznako "SAL" na eni strani in "5" na drugi. Tablete imajo premer 6,4 mm in debelino 3,3 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Lajšanje simptomov zmanjšanega delovanja žlez slinavk pri bolnikih s hudo kserostomijo po obsevanju raka v predelu glave oz. vratu, zdravljenje simptomov suhih ust in oči pri bolnikih s Sjögrenovim sindromom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki s Sjögrenovim sindromom

Priporočeni odmerek za odrasle je ena tableta štirikrat na dan. Tableto je potrebno vzeti s kozarcem vode, ob obrokih in pred spanjem. Pri bolnikih, ki prenašajo odmerek 5 mg štirikrat na dan, a se nanj ne odzovejo dovolj, lahko skupni odmerek povečamo do največ 30 mg na dan in ga razdelimo na več posamičnih odmerkov. Če se simptomi suhih ust in oči po 2 do 3 mesecih zdravljenja ne izboljšajo opazno, je potrebno zdravljenje prekiniti.

Bolniki z rakom v predelu glave oz. vratu

Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 1 tableta trikrat na dan. Tableto je potrebno vzeti s kozarcem vode, med obroki ali takoj po njih. Zadnjo tableto pred spanjem je vedno potrebno vzeti ob večernem obroku. Največji terapevtski učinek se ponavadi doseže po 4 do 8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, kjer po 4 tednih ni zadostnega odziva in prenašajo odmerke, večje od 5 mg trikrat na dan, lahko povečamo odmerek do največ 30 mg na dan. Vendar pa se pri večjih dnevni odmerkih lahko poveča možnost neželenih učinkov zdravila. Če se kserostomija po 2 do 3 mesecih zdravljenja opazno ne izboljša, je potrebno zdravljenje prekiniti.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Bolniki z zmerno in hudo cirozo jeter morajo zdravljenje začeti z manjšim dnevnim odmerkom. Odvisno od varnosti in prenašanja zdravila lahko odmerek postopoma povečamo do običajnega dnevnega odmerka.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Podatkov, na podlagi katerih bi lahko ugotovili pomen izločanja pilokarpina in njegovih presnovkov preko ledvic, ni dovolj, da bi lahko oblikovali ustrezna priporočila za prilagoditev odmerjanja pri okvari ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Ni podatkov o tem, da bi starejši potrebovali drugačen odmerek.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Salagen v pediatrični populaciji niso dokazali.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Salagen je kontraindicirano pri bolnikih s klinično pomembno, nekontrolirano boleznijo srca in ledvic, nestabilno astmo in drugimi kroničnimi boleznimi, pri katerih uporaba holinergičnih agonistov lahko predstavlja tveganje.

Zdravilo Salagen je kontraindicirano v primeru, ko mioza ni zaželeno, npr. pri akutnem iritisu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poročali so, da pilokarpin pri astmatičnih bolnikih poveča upornost dihal. Tudi pri bolnikih s pomembno srčnožilno boleznijo obstaja možnost, da ne bi mogli kompenzirati prehodnih sprememb hemodinamike ali srčnega ritma, ki jih izzove pilokarpin. Zato se zdravilo Salagen pri bolnikih s stabilno astmo ali pomembno srčnožilno boleznijo uporabiti le, če pričakovane koristi odtehtajo tveganja, in pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Zdravilo Salagen je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z naslednjimi boleznimi oz. motnjami:

– s kroničnim bronhitisom in/ali kronično obstruktivno pljučno boleznijo;

Ti bolniki imajo hiperreaktivna dihalna, zato se lahko pri njih pojavijo neželeni učinki zaradi zvečanega tonusa gladkih mišic bronhijev in močnejše bronhialne sekrecije.

– z znano holelitiazozo ali sumom na njo in boleznijo biliarnega trakta;

Krčenje gladkih mišic žolčnika ali biliarnega trakta lahko sproži zaplete, med drugim holecistitis, holangitis in biliarno zaporo.

– s peptičnimi razjedami, ker obstaja nevarnost večjega izločanja kisline;

– s prisotnimi kognitivnimi ali psihiatričnimi motnjami;

Holinergični agonisti, kakršen je pilokarpinijev klorid, lahko povzročijo z odmerkom povezane učinke na osrednje živčevje.

– z ledvično insuficienco;

Zdravilo Salagen je treba pri bolnikih z ledvično insuficienco uporabljati previdno.

Pilokarpin lahko poveča tonus gladkih mišic uretra in lahko teoretično izzove ledvično koliko (ali "ureterski refluks"), zlasti pri bolnikih z nefrolitiazozo.

– z glavkomom z ozkim zakotjem;

Zdravilo Salagen je potrebno pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se čezmerno znojijo ali so nagnjeni k čezmernemu znojenju in ne zmorejo piti dovolj tekočine, da bi preprečili dehidracijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Salagen morajo previdno uporabljati bolniki, ki jemljejo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, ker lahko pride do prevodnih motenj.

Pričakovati je, da sočasna uporaba zdravila Salagen in drugih parasimpatomimetikov povzroči aditivne farmakološke učinke.

Na podlagi podatkov iz študij *in vitro* je znano, da je pilokarpin zaviralec CYP2A6 in zato *in vivo* interakcij s substrati CYP2A6 (npr. s kumarinom) ni mogoče izključiti.

Pilokarpin lahko zavira antiholinergične učinke drugih sočasno uporabljenih zdravil (npr. atropina, inhaliranega ipratropija).

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli, vendar je naslednja zdravila sočasno uporabljalo vsaj 10% bolnikov v eni ali obeh raziskavah učinkovitosti pri Sjögrenovem sindromu: acetilsalicilno kislino, umetne solze, kalcij, konjugirane estrogene, hidroksiklorokinijev sulfat, ibuprofen, natrijev levotiroksinat, medroksiprogesteron-acetat, metotreksat, multivitaminske pripravke, naproksen, omeprazol, paracetamol in prednizon. V nobeni od obeh raziskav učinkovitosti niso poročali o toksičnih medsebojnih učinkih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O učinkih pilokarpina na preživetje in razvoj plodu pri človeku ni znanih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Pri nosečnicah je mogoče zdravilo Salagen uporabljati samo v primeru, da pričakovana korist zdravljenja presega potencialno tveganje za plod.

Dojenje

V študijah na živalih so dokazali, da se pilokarpin izloča v mleko doječih samic v koncentracijah, ki so podobne tistim v plazmi. Ni znano, ali se pilokarpin izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Salagen, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Vpliv pilokarpina na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

Raziskave na miših, podganah in psih so pokazale neželene učinke na spermatogenezo pri odmerkih, ki so bili višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh. Raziskava na podganah je nakazala možnost zmanjševanja plodnosti samic (glejte poglavje 5.3). Meja varnega odmerjanja glede vpliva na plodnost ni znana. Kakor kažejo podatki iz študij na živalih, bi pilokarpin lahko zmanjševal plodnost pri moških in ženskah.

Na podlagi rezultatov iz razpoložljivih študij na živalih (glejte poglavje 5.3) naj moški, ki želijo zaploditi otroka, iz varnostnih razlogov uporabljajo tablete Salagen samo v primeru, da pričakovana korist zdravljenja upravičuje možnost zmanjšanja plodnosti. Pri ženski, ki želi zanositi, je mogoče zdravilo Salagen uporabljati samo v primeru, da pričakovana korist zdravljenja presega potencialno tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Salagen ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Bolnikom, ki med zdravljenjem z zdravilom Salagen lahko postanejo omotični, je potrebno svetovati, naj ne vozijo in upravljajo strojev (glejte poglavje 4.8).

Opisano je, da lahko očesni pripravki pilokarpina poslabšajo globinsko zaznavanje in zameglijo vid. Slednje lahko zmanjša ostrino vida, zlasti ponoči in pri bolnikih s spremembami osrednjega dela leče.

V tem primeru je treba bolnikom svetovati, naj ponoči ne vozijo in naj ne opravljajo nevarnih opravil pri šibki svetlobi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila Večina neželenih učinkov, ki so jih opazili med zdravljenjem z zdravilom Salagen, se je pojavilo zaradi čezmerne parasimpatomimetične stimulacije. Ti neželeni učinki so bili odvisni od odmerka in ponavadi blagi in so minili sami od sebe. Vendar se lahko občasno pojavijo hudi neželeni učinki, zato je potrebno bolnike natančno nadzirati.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, pri čemer je uporabljen tale dogovor: 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 ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki so v preglednici 1 navedeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V posamezni skupini organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki zdravila

Bolezni imunskega sistema	
pogosti	preobčutljivost
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	glavobol
pogosti	omotica*
Očesne bolezni	
pogosti	povečano solzenje, zamegljen vid, okvara vida, konjunktivitis, bolečine v očeh
Srčne bolezni	
pogosti	hipertenzija, palpitacije
Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	rinitis
Bolezni prebavil	
pogosti	dispepsija, driska, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, zaprtje, hipersekrecija žlez slinavk
občasni	flatulenca
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	čezmerno znojenje
pogosti	urtikarija, izpuščaj, srbenje
Bolezni sečil	
zelo pogosti	polakisurija
občasni	urgentna mikcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	gripi podobni simptomi
pogosti	astenija, mrzlica
Žilne bolezni	
pogosti	navali rdečice, vazodilatacija

*Pri poročanju o neželenih učinkih ni podatkov o razlikah med starejšimi in mlajšimi bolniki, ki so prejeli zdravilo Salagen; izjema je omotica, o kateri so poročali značilno pogosteje pri bolnikih, starejših od 65 let.

Opis izbranih neželenih učinkov

V medicinski literaturi so opisani naslednji neželeni učinki, ki so posledica intrinzičnih farmakoloških lastnosti pilokarpina: dihalna stiska, gastrointestinalna bolečina, atrioventrikularni blok, tahikardija, bradikardija, aritmija, hipotenzija, šok, tremor, spremembe mentalnega stanja, amnezija, halucinacije, afektivna labilnost, zmedenost in agitiranost.

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

Pri odmerkih, ki so višji od terapevtskih, lahko pride do učinkov na centralno živčevje, na primer do razburjenja in konvulzij, ter do učinkov na srčnožilni sistem, na primer do bradikardije, hipotenzije in šoka.

Podatkov o varnosti odmerkov, višjih od 10 mg trikrat na dan, ni. Zdravljenje obsega parenteralno aplikacijo atropina in ustrezne podporne ukrepe za vzdrževanje dihanja in krvnega obtoka ter preprečevanje pljučnega edema. Ni znano, ali se pilokarpin odstrani z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi parasimpatomimetiki; oznaka ATC: N07AX01.

Mehanizem delovanja

Pilokarpin je holinergični parasimpatomimetik s širokim spektrom farmakoloških učinkov in pretežno muskarinskim delovanjem. V ustreznem odmerku lahko pilokarpin poveča izločanje eksokrinih žlez, npr. znojnic, slinavk, solznih žlez, žlez v želodcu, pankreasu in črevesju ter mukoznih celic v dihalih.

Z odmerkom povezana stimulacija gladkih mišic v črevesju lahko zveča tonus, motiliteto, povzroči krče in tenezme. Poveča se lahko tonus bronhialnega gladkega mišičja. Stopnjujeta se lahko tonus in motiliteta gladkega mišičja sečil, žolčnika in žolčnih vodov.

Farmakodinamični učinki

Pilokarpin ima lahko paradoksne učinke na srce in ožilje. Pričakovani učinek muskarinskih agonistov je vazodepresija, toda uporaba pilokarpina lahko po kratkem obdobju hipotenzije povzroči hipertenzijo. Med uporabo pilokarpina so poročali tako o bradikardiji kot tahikardiji.

Klinična učinkovitost in varnost

V raziskavi zdravih moških prostovoljcev so 20 minut po uporabi posamičnih 5- in 10-mg odmerkov zdravila Salagen opazili povečano izločanje sline, ki je bilo največje po 1 uri in je trajalo 3 do 5 ur.

Bolniki s Sjögrenovim sindromom

Pri bolnikih s primarnim ali sekundarnim Sjögrenovim sindromom sta bili narejeni dve ločeni 12-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični raziskavi. V obeh je večina bolnikov najbolj ustrezala evropskim merilom za primarni Sjögrenov sindrom. V raziskavah so ocenili zmožnost zdravila Salagen, da spodbudi nastajanje sline. V primerjavi s placebom so povečanje količine nastale sline opazili že po prvem odmerku. Povečanje količine nastale sline se je ohranilo med celotnim trajanjem raziskav in je bilo približno sorazmerno z odmerkom.

V primerjavi s placebom so ugotovili statistično značilno celotno izboljšanje suhosti ust in oči.

Učinkovitosti zdravila Salagen pri bolnikih s Sjögrenovim sindromom med dolgotrajnim zdravljenjem (> 12 tednov) niso določili.

Bolniki z rakom v predelu glave oz. vratu

V dveh 12-tedenskih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih raziskavah pri bolnikih s kserostomijo zaradi obsevanja raka v predelu glave oz. vratu je zdravljenje z zdravilom Salagen zmanjšalo suhost ust. V eni od teh raziskav se je izboljšanje pokazalo šele po 12 tednih zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Salagen je povečalo tudi izločanje sline. Največje izboljšanje suhosti ust so opazili pri bolnikih, pri katerih na začetku študije niso mogli izmeriti izločanja sline.

V obeh raziskavah so nekateri bolniki opazili izboljšanje splošnega stanja kserostomije, lažje govorjenje brez spremljajočega pitja tekočine in izboljšanje neugodnega občutka v ustih; sočasna uporaba drugih zdravil (tj. umetne sline) za zdravljenje suhosti ust se je zmanjšala.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

V farmakokinetični raziskavi z multiplimi odmerki so zdravi preiskovanci dva dni dobivali 5 ali 10 mg pilokarpinijevega klorida trikrat na dan. T_{max} po zadnjem odmerku je bil približno 1 uro, eliminacijski razpolovni čas je bil prav tako približno 1 uro, povprečna C_{max} pa je bila po odmerku 5 mg 15 ng/ml in po odmerku 10 mg 41 ng/ml.

Pri uporabi tablet Salagen sta bili C_{max} in AUC pilokarpina sorazmerni z odmerkom v okviru odmerjanja od 2,5 do 20 mg.

Če se zdravilo Salagen vzame z zelo mastnim obrokom, se delež absorpcije pilokarpina iz tablet zmanjša. Pri zdravih preiskovancih je bil povprečni t_{max} po zaužitju tablete na poln želodec 1,47 ure, na prazen želodec pa 0,87 ure; povprečna C_{max} po zaužitju tablete na poln želodec je bila 51,8 nanograma/ml in na prazen želodec 59,2 nanograma/ml. Tako kot C_{max} se tudi AUC ni bistveno razlikovala pri zaužitju tablete na poln oziroma prazen želodec, saj je bila pri zdravih preiskovancih povprečna AUC na poln želodec 174 nanogramov.ur/ml, na prazen želodec pa 183 nanogramov.ur/ml. Uživanje hrane ne vpliva na celotno izpostavljenost pilokarpinu.

Porazdelitev

Pilokarpin se obsežno porazdeli z navideznim volumnom porazdelitve 2,1 l/kg. Podatki iz študij na živalih kažejo, da se pilokarpin porazdeli v mleko doječih samic v koncentracijah, ki so podobne tistim v plazmi. Po podatkih iz predkliničnih študij lahko pri uporabi visokih odmerkov pilokarpin prehaja tudi krvnomožgansko pregrado. Pilokarpin se ne veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Pilokarpin se presnavlja predvsem s CYP2A6. V biotransformacijo pilokarpina v pilokarpinsko kislino so vpletene tudi serumske esteraze.

Izločanje

Približno 35 % odmerka se izloči z urinom v obliki 3-hidroksi-pilokarpina, približno 20 % odmerka pa se izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Povprečni razpolovni čas izločanja pilokarpina je 0,76 ur po ponovljenem peroralnem odmerjanju 5 mg pilokarpinijevega klorida in 1,35 ur po ponovljenem peroralnem odmerjanju 10 mg pilokarpinijevega klorida.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Vrednosti AUC pilokarpina so bile pri starejših moških prostovoljcih primerljive s tistimi pri mlajših moških. Pri majhnem številu zdravih starejših prostovoljk je bila povprečna AUC zaradi manjših volumnov distribucije približno dvakrat večja kot pri starejših in mlajših prostovoljcih. Ta razlika v farmakokinetiki se ni odražala v razliki incidenc neželenih učinkov med mlajšimi in starejšimi bolnicami. Prilagajanje odmerjanja pri starejših bolnikih ni potrebno.

Okvara ledvic

V farmakokinetični študiji pilokarpina pri bolnikih z blago in zmerno okvarjenim delovanjem ledvic se očistek in izpostavljenost zdravilu pri teh bolnikih nista statistično značilno razlikovala od navedenih parametrov pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Genotoksičnost in kancerogenost:

Pilokarpin v vrsti *in vitro* in *in vivo* študij genotoksičnosti ni kazal genotoksičnega potenciala. V doživljenjskih študijah peroralne kancerogenosti pri glodalcih pilokarpin ni povečal pogostnosti tumorjev pri miših, povezujejo pa ga s povečanjem pogostnosti benignega feokromocitoma pri podganah, ki so bile izpostavljene 15-kratnemu odmerku najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh, tako da temu pojavu ne pripisujejo kliničnega pomena za uporabo zdravila pri ljudeh. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost:

V študijah na živalih so po kronični izpostavljenosti pilokarpinu opazali neželene učinke na reproduktivnih organih samcev. Pri podganah so opazali motnje spermatogeneze po 28-dnevni, pri psih pa po 6-mesečni peroralni izpostavljenosti. Histopatološke spremembe so opazali tudi v testisih in bulbouretralni žlezi pri miših, ki so jim dajali pilokarpin 2 leti.

Meja varnega odmerjanja glede neželenega delovanja pri ljudeh sicer ni znana, primerjava odmerkov na enoto telesne površine [v mg/m²] pa kaže, da je bil najnižji odmerek, ki je povzročil zmanjšanje plodnosti (3 mg/kg/dan pri psih), približno 3-krat višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh in zato tveganja pri ljudeh ni mogoče povsem izključiti. Tudi rezultati študije na podganah kažejo na možnost zmanjšanja plodnosti pri samicah (glejte poglavje 4.6).

Sposobnost razmnoževanja:

Rezultati študij na brejih podganah z odmerjanjem, ki je približno 26-krat presevalo najvišji priporočeni odmerek za človeka s telesno maso 50 kg (na podlagi primerjave odmerka na enoto telesne površine [mg/m²]), kažejo zmanjšanje povprečne telesne mase ploda in povečano pogostnost skeletnih variacij zaradi odmerjanja zdravila. Do navedenih pojavov je prišlo pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. V študijah na živalih ni bilo nobenih znakov teratogenega delovanja zdravila.

V razvojni študiji perinatalnega in postnatalnega obdobja so opazili z zdravljenjem povezano povečano pogostnost splavov, zmanjšanje preživetja novorojenih mladičev in zmanjšanje povprečne telesne mase mladičev. Meje varnega odmerjanja glede navedenih učinkov sicer ni mogoče izračunati, primerjava odmerkov na enoto telesne površine [v mg/m²] pa kaže, da je do škodljivega delovanja prišlo pri odmerjanju približno 5-kratnika najvišjega priporočenega odmerka za človeka s telesno maso 50 kg. Klinični pomen navedenih ugotovitev ni znan (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

- vezivo/polnilo: mikrokristalna celuloza
- sredstvo za nakisanje/drsljivec: stearinska kislina

Obloga:

- zmes za oblaganje: Opadry White OY-7300, ki vsebuje hipromelozo, makrogol 400 in titanov dioksid (E171)
- loščilo: karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

14 tablet v perforiranem deljivem pretisnem omotu s posameznimi odmerki iz Al/PVC/PVDC. Škatla vsebuje 6 pretisnih omotov in navodilo za bolnika.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/01390/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.04.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 13.09.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12/2022