

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Premovir 125 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 125 mg brivudina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom: laktoza monohidrat. Ena tableta vsebuje 37 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele ali skoraj bele, obojestransko ploščate tablete s poševnimi robovi.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zgodnje zdravljenje akutnega herpesa zostra pri imunokompetentnih odraslih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Odrasli vzamejo po eno tableto zdravila Premovir enkrat na dan sedem dni.

Zdravljenje je treba začeti čim prej, po možnosti v 72 urah po pojavu prvih kožnih sprememb (ponavadi začetka izpuščaja) ali v 48 urah po pojavu prvih mehurčkov. Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času. Če simptomi med 7 dnevnim zdravljenjem ne minejo ali se poslabšajo, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom. Zdravilo je indicirano le za kratkotrajno uporabo. Zdravilo poleg tega med običajnim, navedenim odmerjanjem (1 tableta zdravila Premovir enkrat na dan 7 dni) pri bolnikih po 50. letu starosti zmanjša tveganje poherpetične nevralgije.

Prvemu ciklusu zdravljenja (7 dni) ne sme slediti drugi cikel.

##### *Posebne skupine*

##### *Starejši bolniki*

Bolnikom, starejšim od 65 let, odmerka ni treba prilagoditi.

##### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Okvara ledvic ali jeter sistemske izpostavljenosti brivudinu ne spremeni pomembno. Zato bolnikom z zmerno do hudo okvaro ledvic ali zmerno do hudo okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte tudi poglavje 5.2).

### Pediatrična populacija

Zdravilo Premovir je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih starih od 0 do 18 let, saj varnost in učinkovitost zdravila pri tej skupini bolnikov nista bili dokazani (glejte poglavje 4.3).

### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Hrana ne vpliva pomembno na absorpcijo brivudina (glejte poglavje 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

### Onkološki bolniki, ki prejemajo kemoterapijo s fluoropirimidini

Brivudin je kontraindiciran pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli, trenutno prejemajo ali je zanje predvideno, da bodo prejeli (v roku 4 tednov) kemoterapijo za zdravljenje raka z zdravili, ki vsebujejo 5-fluorouracil (5-FU), vključno z njegovimi pripravki za zunanjo uporabo, njegovimi predzdravili (npr. kapecitabinom, tegafurjem) in kombiniranimi zdravili, ki vsebujejo te učinkovine ali druge fluoropirimidine (glejte tudi poglavja 4.3 Imunsko oslabei bolniki, 4.4, 4.5 in 4.8).

### Protiglivična terapija s flucitozinom

Brivudin je kontraindiciran pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo protiglivično terapijo s flucitozinom, saj je flucitozin predzdravilo 5-fluorouracila (5-FU) (glejte tudi poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

**Medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecitabin, 5-FU, itd.) je lahko smrtno nevarno (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).**

### Imunsko oslabei bolniki

Brivudin je kontraindiciran pri imunsko oslabilih bolnikih, npr. bolnikih, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo kemoterapijo za zdravljenje raka ali bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost brivudina pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani, zato njegova uporaba v tej skupini bolnikov ni indicirana.

### Preobčutljivost

Brivudin ne smete uporabljati v primeru preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### Nosečnost in dojenje

Brivudin je kontraindiciran med nosečnostjo in pri doječih materah (glejte tudi poglavje 4.6).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

**Brivudina ne smejo prejeti bolniki**, ki so pred kratkim prejeli, trenutno prejemajo ali je zanje predvideno, da bodo (v roku 4 tednov) prejeli kemoterapijo za zdravljenje raka z zdravili, ki vsebujejo 5-fluorouracil (5-FU), vključno z njegovimi pripravki za lokalno uporabo, njegovimi predzdravili (npr. kapecitabinom, tegafurjem) in kombiniranimi zdravili, ki vsebujejo te učinkovine ali druge fluoropirimidine (glejte tudi poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Brivudina ne smejo prejeti bolniki, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo protiglivično terapijo s flucitozinom (predzdravilom 5-fluorouracila).

**Medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecitabin, 5-FU, tegafur, flucitozin, itd.) je lahko smrtno nevarno. Zaradi medsebojnega delovanja so poročali o smrtnih primerih. Od zaključka zdravljenja z brivudinom do začetka zdravljenja s 5-fluoropirimidinskimi zdravili (npr. kapecitabin, 5-FU, tegafur, flucitozin, itd.) morajo miniti vsaj 4 tedni (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).**

V primeru nenamerne uporabe brivudina pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo fluoropirimidine, je potrebno prekiniti uporabo vseh zdravil in začeti z učinkovitimi ukrepi za zmanjšanje toksičnosti fluoropirimidinskih zdravil: takojšnja hospitalizacija in vsi ukrepi za preprečitev sistemskih okužb in dehidracije. Čim prej je potrebno kontaktirati center za zastrupitev (če je na voljo), da se določi ustrezne ukrepe proti fluoropirimidinski toksičnosti (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Brivudina ne smete uporabljati, če so kožne spremembe že povsem razvite.

Brivudin morate previdno uporabljati pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, kakršna je hepatitis. Podatki iz obdobja po trženju kažejo, da podaljšanje zdravljenja nad 7 dni, ki je priporočeno trajanje zdravljenja, poveča tveganje za razvoj hepatitisa (glejte tudi poglavje 4.8).

Zdravilo kot pomožno snov vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze zato ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Opisano je bilo klinično pomembno medsebojno delovanje (potencialno s smrtnim izidom) med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecitabinom, 5-FU, tegafurjem, flucitozinom, itd.) (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidinov, je lahko smrtno nevarno.

Brivudin s svojim glavnim presnovkom bromoviniluracilom (BVU) ireverzibilno zavre dihidropirimidin-dehidrogenazo (DPD), encim, ki uravnava presnovo naravnih nukleozidov (npr. timidina) in pirimidinskih zdravil (fluoropirimidinov), kakršna sta kapecitabin ali 5-fluorouracil (5-FU). Zaradi zavrtja encima pride do čezmerne izpostavljenosti in večje toksičnosti fluoropirimidinov.

Klinični izsledki kažejo, da se pri zdravih odraslih, ki dobijo terapevtski cikel brivudina (125 mg enkrat na dan 7 dni), aktivnost encima DPD funkcijsko popolnoma obnovi po 18 dneh od zadnjega odmerka.

**Brivudina ne smejo prejeti bolniki**, ki so pred kratkim prejeli, trenutno prejemajo ali bodo (v roku 4 tednov) prejeli kemoterapijo za zdravljenje raka z zdravili, ki vsebujejo 5-fluorouracil, vključno z

njegovimi pripravki za lokalno uporabo, njegovimi predzdravili (npr. kapecitabinom, tegafurjem) in kombiniranimi zdravili, ki vsebujejo te učinkovine ali druge fluoropirimidine (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Brivudina ne smejo prejemati bolniki, ki so pred kratkim prejeli ali prejemajo protiglivično terapijo s flucitozinom (predzdravilo 5-fluorouracila).

Od zaključka uporabe brivudina do začetka zdravljenja s kapecitabinom ali drugimi fluoropirimidini, vključno s flucitozinom morajo miniti vsaj 4 tedni.

V primeru **nenamerne uporabe brivudina pri bolnikih**, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo fluoropirimidine, morate uporabo vseh zdravil prekiniti in začeti z učinkovitimi ukrepi za zmanjšanje toksičnosti fluoropirimidinskih zdravil: takojšnja hospitalizacija in uporaba vseh ukrepov za preprečitev sistemskih okužb in dehidracije. Čimprej je potrebno kontaktirati center za zastupitev (če je na voljo), da se določi ustrezne ukrepe proti fluoropirimidinski toksičnosti (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8). Med znaki toksičnosti fluoropirimidinskih zdravil so navzea, bruhanje, driska, in, v hudih primerih, stomatitis, mukozitis, toksična epidermalna nekroliza, nevtropenija in depresija kostnega mozga.

#### Dopaminergična zdravila in/ali Parkinsonova bolezen

Izkušnje iz obdobja trženja kažejo, da lahko zaradi medsebojnega delovanja brivudina in dopaminergičnih antiparkinsonovih zdravil pride do nenadne horee.

#### Druge informacije

Ni bilo ugotovljenega vpliva na indukcijo ali zavrtje encimskega sistema P450.

Uživanje hrane ne vpliva pomembno na absorpcijo brivudina.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Brivudin je kontraindiciran pri nosečnicah in doječih materah.

Študije na živalih niso pokazale embriotoksičnih ali teratogenih učinkov. Toksične učinke na plod so opažali le pri velikih odmerkih. Toda varnost brivudina med nosečnostjo pri človeku ni ugotovljena. Študije na živalih so pokazale, da brivudin in njegov glavni presnovek, bromoviniluracil (BVU), prehajata v mleko.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu brivudina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri vožnji vozil, upravljanju s stroji in delu brez trdne opore je treba upoštevati, da je bilo opisanih nekaj primerov omotice in zaspanosti (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila:

Brivudin je v kliničnih študijah dobivalo več kot 3900 bolnikov. Najbolj resen neželen učinek, ki pa se je redko pojavil, je bil hepatitis. Ta neželen učinek je bil zabeležen tudi v obdobju po trženju.

Edini pogost neželen učinek je bila navzea (2,1%). Sledijo najbolj pogosti neželeni učinki (občasen in redek), ki se nanašajo na bolezni živčevja in psihiatrične motnje po organskem sistemu. Učinki brivudina na CZS so vidni tudi iz podatkov iz obdobja po trženju.

Primeri bolezni kože in podkožja so bili pomembni v klinični uporabi zdravila, kar kažejo tudi podatki iz obdobja po trženju.

Incidenca in vrsta neželenih učinkov sta se skladali s tistimi, ki se pojavljajo med uporabo drugih nukleozidnih protivirusnih zdravil iz iste skupine.

#### Tabela neželenih učinkov

V spodnji tabeli so neželeni učinki brivudina prikazani po organskih sistemih v padajočem zaporedju resnosti.

Organski sistem	Pogosti ( $\geq 1/100$ do < 1/10)	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do < 1/100)	Redki ( $\geq 1/10.000$ do < 1/1.000)	Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		granulocitopenija, eozinofilija, anemija, limfocitoza, monocitoza	trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema		alergijske / hipersenzitivne reakcije (periferni edem in edem na jeziku, ustnicah, vekih, grlu in obrazu; srbenje, izpuščaji, močnejše znojenje, kašelj, dispneja, bronhokonstrikcija)		
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija		
Psihiatrične motnje		nespečnost, tesnobne motnje	halucinacije, stanje zmedenosti	delirij, nemir, nihanje v razpoloženju, depresivno razpoloženje
Bolezni živčevja		glavobol, omotica, vrtoglavica, zaspanost, parestezija	disgevizija, tremor	sinkopa, motnje ravnotežja, psihomotorična hiperaktivnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			bolečine v ušesu	
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija	vaskulitis
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu, zaprtje, flatulenca,		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zamaščena jetra, zvišanje jetrnih encimov	hepatitis, povečanje bilirubina v krvi	akutna odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja				izbruh kožnih izpuščajev, ekfoliativni

				dermatitis, multiformen eritem, Stevens-Johnson sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v kosteh	
Splošne težave		astenija, utrujenost, gripi podobna bolezen (slabo počutje, vročina, bolečine, hlad)		

#### Opis izbranih neželenih učinkov

**Brivudin lahko medsebojno deluje s kemoterapevtskimi učinkovinami iz skupine fluoropirimidinov. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidinov, je lahko smrtno nevarno (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).**

Med znaki **toksičnosti fluoropirimidinskih zdravil** so navzea, bruhanje, driska, in v hudih primerih, stomatitis, mukozitis, toksična epidermalna nekroliza, nevtropenija in depresija kostnega mozga (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Hepatotoksičnost se je pojavila tako v kliničnih študijah kot tudi v obdobju po trženju. Ti učinki vključujejo tako holestatičen kot tudi citolitičen hepatitis, holestazno zlatenico ali povečanje jetrnih encimov. Večina primerov nastopi med 3. in 28 dnem po koncu 7-dnevnega zdravljenja. Podatki iz obdobja po trženju kažejo, da podaljšanje zdravljenja nad 7 dnevnim priporočenim zdravljenjem, poveča tveganje za razvoj hepatitisa.

#### Pediatrična populacija

Brivudin ni bil preučevan pri otrocih in zato ni indiciran za otroke. Zato je varnostni profil pediatrične populacije neznan.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje brivudina doslej ni bilo zabeleženo. Po namernem ali naključnem prevelikem odmerjanju je treba zagotoviti ustrezno simptomatsko in podporno terapijo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij

Oznaka ATC: J05AB 15

Brivudin, zdravilna učinkovina v zdravilu Premovir, je eden najmočnejših nukleozidnih analogov in zavira razmnoževanje virusa *varicella-zoster* (VZV). Posebej občutljivi so klinični sevi VZV. V celicah, okuženih z virusi, je brivudin podvržen vrsti zaporednih fosforilacij. Tako nastane brivudintrifosfat, ki je odgovoren za zavrtje razmnoževanja virusov. Znotrajcelično pretvorbo brivudina v njegove fosforilirane derivate katalizirajo virusno kodirani encimi, predvsem timidin-kinaza. Do fosforilacije pride le v okuženih celicah in to pojasni veliko selektivnost brivudina za virusne cilje. Brivudintrifosfat, ki nastane v okuženih celicah, ostane v njih več kot 10 ur in deluje na virusno DNA-polimerazo. S tem močno zavre razmnoževanje virusov. Mehanizem odpornosti temelji na pomanjkanju virusne timidin-kinaze (TK). Toda v kliničnem okolju bi bila za odpornost potrebna kronično protivirusno zdravljenje in imunska pomanjkljivost bolnika, to dvoje pa pri navedenih indikacijah in odmerjanju ni verjetno. Koncentracija brivudina, ki lahko zavre razmnoževanje virusov *in vitro* (IC<sub>50</sub>) je 0,001 µg/ml (razpon 0,0003–0,003 µg/ml). Brivudin zavira razmnoževanje VZV *in vitro* približno 200- do 1000-krat močnejše kot aciklovir in penciklovir. Pri odraslih, ki zdravilo dobivajo po predlaganem odmerjanju (125 mg enkrat na dan), je največja koncentracija brivudina v plazmi (C<sub>ssmax</sub>) 1,7 µg/ml (tj. 1000-kratnik IC<sub>50</sub> *in vitro*), najmanjša koncentracija (C<sub>ssmin</sub>) pa 0,06 µg/ml (tj. vsaj 60-kratnik IC<sub>50</sub>). Brivudin začne med polno razvito rastjo virusov delovati zelo hitro in povzroči 50% zavrtje razmnoževanja virusov v 1 uri po izpostavljenosti zdravilu. Brivudin deluje protivirusno tudi pri poskusnih živalih, okuženih z opičjim virusom (opice) ali virusom herpesa simpleksa tip 1 (miši in budre). Brivudin deluje proti virusom herpesa simpleksa tip 1, nima pa pomembnega protivirusnega učinka proti virusom herpesa simpleksa tip 2.

Zavrtje razmnoževanja virusov je temelj učinkovitosti zdravila Premovir pri pospešitvi izginotja kožnih sprememb pri bolnikih v zgodnjem obdobju herpesa zostra. Velika protivirusna moč brivudina *in vitro* se kaže v odlični klinični učinkovitosti, ki so jo v primerjalnih kliničnih študijah z aciklovirjem opazili, kar zadeva čas od začetka zdravljenja do zadnje vezikularne erupcije: brivudin je v primerjavi z aciklovirjem ta čas skrajšal povprečno za 25% (brivudin: 13,5 ure, aciklovir: 18 ur).

Poleg tega je brivudin pri imunokompetentnih bolnikih, starejših od 50 let, zdravljenih zaradi herpesa zostra, zmanjšal relativno tveganje postherpetične nevralgije (PHN) v primerjavi z aciklovirjem za 25% (PHN se je pojavila pri 33% bolnikov, zdravljenih z brivudinom, in pri 43% bolnikov, zdravljenih z aciklovirjem).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Brivudin se po peroralni uporabi zdravila Premovir hitro absorbira. Biološka uporabnost brivudina je zaradi velike presnove prvega prehoda približno 30% peroralnega odmerka zdravila Premovir. Povprečna največja koncentracija brivudina po 125-mg peroralnem odmerku zdravila Premovir je v stanju dinamičnega ravnovesja 1,7 µg/ml in se pojavi 1 uro po odmerku. Hrana rahlo upočasni absorpcijo brivudina, ne vpliva pa na celotno količino absorbiranega zdravila.

### Porazdelitev

Brivudin se izdatno porazdeli v tkivih, kar se kaže z velikim ugotovljenim volumnom porazdelitve (75 l). Brivudin je izrazito (> 95%) vezan na beljakovine v plazmi.

### Biotransformacija

Brivudin se izdatno in hitro presnovi z encimom primidin-fosforilazo. Ta odcepi sladkorno skupino in tako nastane bromoviniluracil (BVU), presnovek, ki nima virustatičnega delovanja. BVU je edini presnovek, ki ga je pri človeku mogoče ugotoviti v plazmi. Njegova največja koncentracija v plazmi presega največjo koncentracijo matične snovi v plazmi za faktor dva. BVU se potem presnovi v

uracilocetno kislino. Ta je glavni polarni presnovek, ki se pri človeku pojavi v urinu; v plazmi ni zaznaven.

#### Izločanje

Brivudin se učinkovito odstrani; njegov celotni telesni očistek je 240 ml/min (4ml/s). Terminalni plazemski razpolovni čas brivudina je približno 16 ur. Brivudin se izloči v urinu (65% uporabljenega odmerka), v glavnem kot uracilocetna kislina in bolj polarne, sečnini podobne spojine. Nespremenjeni brivudin predstavlja manj kot 1% v urinu izločenega odmerka zdravila Premovir.

Kinetični parametri BVU so, kar zadeva terminalni razpolovni čas in očistek, istega reda velikosti kot parametri matičnega zdravila.

#### Linearnost/nelinearnost

Linearno kinetiko so ugotovili v razponu odmerkov od 31,25 do 125 mg.

Stanje dinamičnega ravnovesja brivudina je doseženo po 5 dneh vsakodnevne uporabe zdravila Premovir; znakov nadaljnjega kopičenja po tem času ni.

#### Starejši bolniki in bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Glavni kinetični parametri (AUC,  $C_{max}$  in terminalni plazemski razpolovni čas) brivudina so pri starejših bolnikih, bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina je bil od 26 do 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> telesne površine pri prvih ter < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pri drugih) in bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (stopnji Child-Pugh B-C) primerljivi parametrom pri kontrolnih osebah, zato takšnim bolnikom odmerka ni treba prilagajati.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja kratkotrajne uporabe za človeka.

Predklinično so akutne in kronične toksične učinke v kratkotrajnih raziskavah opažali pri izpostavljenostih, ki so bistveno presegle največjo izpostavljenost pri človeku. Podatki, zbrani med dolgotrajnimi študijami na živalih, med katerimi je bila dnevna izpostavljenost zdravilu blizu kliničnemu razponu izpostavljenosti, ne veljajo za pomembne, kar zadeva kratkotrajno zdravljenje pri človeku. Tarčni organ toksičnih učinkov pri vseh živalskih vrstah v predkliničnih študijah so bila jetra.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza (E460)  
laktoza monohidrat  
povidon K 24-27  
magnezijev stearat (E572)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**



3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

a) Vrsta ovojnine

Pretisni omot iz neprosojnega trdega PVC filma in aluminijske folije.

b) Vsebina

Originalno pakiranje s 7 tabletami.

Bolnišnično pakiranje s 35 (5 x 7 tabletami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BERLIN-CHEMIE AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Nemčija

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

pakiranje 7 tablet: H/03/01278/001

pakiranje 35 tablet: H/03/01278/002

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14.10.2003

Datum zadnjega podaljšanja: 19.2.2009

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12. 2. 2021