

---

1.3.1 **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

**1 IME ZDRAVILA**

Donepezil Synthon 10 mg filmsko obložene tablete

**2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10,44 mg donepezilijevega klorida monohidrata, kar ustreza 10 mg donepezilijevega klorida, kar ustreza 9,12 mg donepezila.

Pomožne snovi z znanim učinkom:  
Ena tableta vsebuje 182 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3 FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta.

Rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z reliefno oznako „D9EI“ na eni in „10“ na drugi strani.

**4 KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Donepezilijev klorid je indiciran za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Odrasli bolniki in starostniki

Zdravljenje začnemo z odmerkom 5 mg/dan (odmerjanje enkrat na dan). Tablete donepezilijevega klorida mora bolnik zaužiti zvečer, tik preden gre spat. Odmerek 5 mg/dan je treba vzdrževati vsaj en mesec, saj to omogoči ovrednotenje najzgodnejših kliničnih odzivov na zdravljenje in vzpostavitev ravnovesne koncentracije donepezilijevega klorida. Po enomesečnem kliničnem vrednotenju zdravljenja s 5 mg/dan lahko odmerek donepezilijevega klorida povečamo na

---

10 mg/dan (odmerjanje enkrat na dan). Največji priporočeni dnevni odmerek je 10 mg. Odmerki, večji od 10 mg/dan, v kliničnih preskušanjih niso bili raziskani.

Za odmerke, ki jih ni mogoče doseči s to jakostjo, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Zdravljenje mora vpeljati in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju Alzheimerjeve demence. Bolezen mora biti diagnosticirana v skladu s sprejetimi smernicami (npr. DSM IV, MKB 10). Zdravljenje z donepezilijevim kloridom se lahko uvede le, če ima bolnik skrbnika, ki bo redno nadzoroval jemanje zdravila. Vzdrževalno zdravljenje lahko traja dokler za bolnika še obstaja terapevtska korist, zato je treba klinične koristne učinke donepezilijevega klorida redno preverjati. Ko znakov terapevtskega učinka ni več, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Individualnega odziva na donepezilijev klorid ni mogoče predvideti.

Po prekinitvi zdravljenja koristni učinki donepezilijevega klorida postopoma izzvenijo.

#### Okvara ledvic ali jeter

Pri bolnikih z okvaro ledvic je mogoče uporabiti podobno odmerno shemo, saj ta okvara ne vpliva na očistek donepezilijevega klorida.

Zaradi možnega povečanja izpostavljenosti pri blagi do zmerni okvari jeter (glejte poglavje 5.2) je treba odmerek povečevati v skladu z individualnim prenašanjem. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

#### Pediatrična populacija

Uporaba donepezilijevega klorida pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, piperidinske derivate ali katero od pomožnih snovi, navedeno v poglavju 6.1.

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

Uporaba donepezilijevega klorida ni raziskana pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco, drugimi vrstami demence in drugimi vrstami spomske prizadetosti (npr. s kognitivnim poslabšanjem, povezanim s starostjo).

#### Anestezija

---

Verjetno je, da donepeziljev klorid kot inhibitor holinesteraze med anestezijo čezmerno poveča mišično relaksacijo sukcinilholinskega tipa.

#### Bolezni srca in ožilja

Zaradi svojega farmakološkega delovanja lahko inhibitorji holinesteraze vagotonično vplivajo na srčno frekvenco (npr. povzročijo bradikardijo). Možnost takšnega delovanja je lahko še zlasti pomembna pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla ali drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja, npr. sinoatrijskim ali atrioventrikularnim blokom.

Opisani so primeri sinkope in epileptičnih napadov. Pri diagnostični obravnavi takšnih bolnikov je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz.

#### Bolezni prebavil

Bolnike, ki imajo višje tveganje nastanka ulkusov (npr. bolnike z anamnezo ulkusne bolezni ali bolnike, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila), je treba nadzirati glede simptomov. Vendar pa klinične študije donepezilijevega klorida niso pokazale večje pojavnosti ulkusne bolezni ali gastrointestinalnih krvavitev v primerjavi s placebom.

#### Sečila in spolovila

Holinomimetiki lahko ovirajo odtekanje iz mehurja, vendar tega med kliničnimi preskušnji donepezilijevega klorida niso opazili.

#### Bolezni živčevja

Epileptični napadi: Domnevajo, da imajo holinomimetiki določen potencial za povzročanje generaliziranih konvulzij, vendar so lahko epileptični napadi tudi izraz Alzheimerjeve bolezni.

Holinomimetiki morda lahko izzovejo ekstrapiramidne simptome ali jih poslabšajo.

#### Pljučne bolezni

Bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je treba inhibitorje holinesteraze zaradi holinomimetičnega delovanja predpisovati previdno.

Izogibati se je treba sočasni uporabi donepezilijevega klorida z drugimi inhibitorji acetilholinesteraze in z agonisti ali antagonistami holinergičnega sistema.

#### Huda okvara jeter

Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni.

#### Smrtnost v kliničnih študijah vaskularne demence

Opravljenata so bila tri 6-mesečna klinična preskušanja pri preiskovancih, ki so ustrezali kriterijem NINDS-AIREN za verjetno oz. možno vaskularno demenco. Kriteriji NINDS-AIREN so namenjeni odkrivanju bolnikov, pri katerih se zdi, da je demenca povezana izključno s spremembami ožilja, ter izključevanju bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo. V prvi študiji so bile stopnje smrtnosti naslednje: 2/198 (1,0 %) v skupini, ki je prejela 5 mg donepezilijevega klorida, 5/206 (2,4 %) v skupini, ki je prejela 10 mg donepezilijevega klorida, in 7/199 (3,5 %) v skupini, ki je prejela placebo. V drugi študiji so bile stopnje smrtnosti naslednje: 4/208 (1,9 %) v skupini, ki je prejela 5 mg donepezilijevega klorida, 3/215 (1,4 %) v skupini, ki je prejela 10 mg donepezilijevega klorida, in 1/193 (0,5 %) v skupini, ki je prejela placebo. V tretji študiji so bile stopnje smrtnosti naslednje: 11/648 (1,7 %) v skupini, ki je prejela 5 mg donepezilijevega klorida, in 0/326 (0 %) v skupini, ki je prejela placebo. Ko so združili stopnje smrtnosti vseh treh študij vaskularne demence, je bila stopnja smrtnosti pri bolnikih, ki so prejeli donepezilijev klorid (1,7 %), številčno višja kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (1,1 %), vendar ta razlika ni bila statistično značilna. Večina bolnikov, ki so prejeli bodisi donepezilijev klorid bodisi placebo, je umrla zaradi različnih vzrokov, povezanih z ožiljem, kar je pričakovano v tej populaciji starostnikov z osnovno boleznijo ožilja. V analizi vseh resnih dogodkov, povezanih z ožiljem, ki so imeli smrtni izid ali ne, so ugotovili, da ni bilo razlike v pojavnosti teh dogodkov med skupino, ki je prejela donepezilijev klorid, in skupino, ki je prejela placebo.

Ko so združili študije Alzheimerjeve bolezni (n=4146) in ko so slednjim pridružili druge študije demence (skupni n=6888), je stopnja smrtnosti v skupinah, ki so prejemale placebo, številčno presežala stopnjo smrtnosti v skupinah, ki so prejemale donepezilijev klorid.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

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

Donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki pri ljudeh ne zavirajo presnove teofilina, varfarina, cimetidina ali digoksina. Sočasna uporaba digoksina ali cimetidina ne vpliva na presnovo donepezilijevega klorida.

Študije *in vitro* so pokazale, da pri presnovi donepezilijevega klorida sodelujeta izoencim 3A4 citokroma P450 in v manjši meri izoencim 2D6. Opravljene *in vitro* študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da ketokonazol (zaviralec CYP3A4) in kinidin (zaviralec CYP2D6) zavirata presnovo donepezilijevega klorida. To pomeni, da bi lahko presnovo donepezilijevega klorida zavirali ta in drugi zaviralci CYP3A4, npr. itrakonazol in eritromicin, in zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin.

V študiji na zdravih prostovoljcih je ketokonazol povprečno koncentracijo donepezilijevega klorida povečal za približno 30 %.

Induktorji encimov, npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol, lahko zmanjšajo koncentracijo donepezilijevega klorida. Ker izrazitost inhibicijskega oz. induksijskega učinka ni znana, je treba takšne kombinacije zdravil uporabljati previdno.

Donepezilijev klorid lahko ovira delovanje antiholinergičnih zdravil. Obstaja tudi možnost sinergističnega delovanja med sočasnim zdravljenjem z zdravili, kot so sukcinilholin, drugi živčnomišični blokatorji ali pa holinergični agonisti ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ki vplivajo na srčno prevajanje.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi donepezilijevega klorida pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka, pokazale pa so perinatalno in postnatalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Donepezilijevega klorida ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

##### Dojenje

Donepezilijev klorid se izloča v materino mleko pri podganah. Ni znano, ali se donepezilijev klorid pri ljudeh izloča v materino mleko. Študij pri doječih ženskah ni bilo. Zato ženske med zdravljenjem z donepezilijevim kloridom ne smejo dojiti.

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

Donepezilijev klorid ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Demenca lahko zmanjša bolnikovo sposobnost za vožnjo oz. upravljanje s stroji. Poleg tega lahko donepezilijev klorid povzroči utrujenost, omotico in mišične krče, zlasti na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Zato mora lečeči zdravnik rutinsko ocenjevati bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so driska, mišični krči, utrujenost, navzea, bruhanje in nespečnost.

Neželene reakcije, opisane pogosteje kot v posameznem primeru, so navedene spodaj po organskem sistemu in pogostnosti.

Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in redki ( $> 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznano (pogostnosti ni mogoče oceniti iz dostopnih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni		- prehlad		
Presnovne in prehranske motnje		- anoreksija		
Psihiatrične motnje		- halucinacije** - agitiranost** - agresivno vedenje** - nenavadne sanje in nočne more**		
Bolezni živčevja		- sinkopa* - omotica - nespečnost	- epileptični napad*	- ekstrapiramidni simptomi
Srčne bolezni			- bradikardija	- sinoatrijski blok - atrioventrikularni blok
Bolezni prebavil	- driska - navzea	- bruhanje - trebušne motnje	- gastrointestinalna krvavitev - ulkusi na želodcu ali dvanajstniku	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				- disfunkcija jeter, vključno s hepatitisom***
Bolezni kože in podkožja		- izpuščaj - srbenje		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		- mišični krči		
Bolezni sečil		- urinska		

		inkontinenca		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	- glavobol	- utrujenost - bolečine		
Preiskave			- majhno povečanje koncentracije mišične kreatin-kinaze v serumu	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		- nezgoda		

- \* Pri diagnostični obravnavi bolnikov zaradi sinkope ali epileptičnih napadov je j je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz (glejte poglavje 4.4).
- \*\* Halucinacije, nenavadne sanje, nočne more, agitiranost in agresivno vedenje so izginili po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.
- \*\*\* V primeru nepojasnjene disfunkcije jeter je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z donepezilijevim kloridom.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Ocenjeni mediani smrtni odmerek donepezilijevega klorida po zaužitju enega odmerka je pri miših 45 mg/kg in pri podganah 32 mg/kg, kar je približno 225-kratno oz. 160-kratno največji priporočeni odmerek za človeka, ki je 10 mg na dan. Pri živalih so opazili od odmerka odvisne znake holinergične stimulacije. Med njimi so bili zmanjšanje spontanega gibanja, ležanje na trebuhu, opotekajoča hoja, solzenje, klonične konvulzije, depresija dihanja, slinjenje, mioza, fascikulacije in znižana temperatura telesne površine.

Preveliko odmerjanje inhibitorjev holinesteraze lahko povzroči holinergično krizo, za katero so značilni huda navzea, bruhanje, slinjenje, znojenje, bradikardija, hipotenzija, depresija dihanja, kolaps in konvulzije. Možna je napredujoča mišična šibkost, ki lahko povzroči smrt, če zajame dihalne mišice.

Kot vselej v primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti splošne podporne ukrepe. Kot antidot pri prevelikem odmerjanju donepezilijevega klorida se lahko uporabijo terciarni antiholinergiki, npr. atropin. Priporočena se titriranje intravenskega atropin sulfata, dokler ne dosežemo zelenega učinka, pri čemer je začetni odmerek od 1,0 do 2,0 mg i.v., poznejše odmerke pa je treba določiti glede na klinični odziv. Pri drugih holinomimetikih so med sočasno uporabo kvaternarnih antiholinergikov,

---

kot je npr. glikopirolat, poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in srčne frekvence. Ni znano, ali je donepeziljev klorid ali njegove presnovke ali oboje mogoče odstraniti z dializo (hemodializo, peritonealno dializo ali hemofiltracijo).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje demence: antiholinesteraze  
Oznaka ATC: N06DA02

Donepeziljev klorid je specifičen in reverzibilen inhibitor acetilholinesteraze, ki je prevladujoča holinesteraza v možganih. V poskusih *in vitro* so dokazali, da donepeziljev klorid več kot 1000-krat močnejše inhibira ta encim kot butirilholinesterazo, ki se nahaja predvsem zunaj osrednjega živčevja.

#### Alzheimerjeva demenca

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, je uporaba enkratnih dnevni odmerkov 5 mg oz. 10 mg donepeziljevega klorida v stanju dinamičnega ravnovesja povzročila inhibicijo acetilholinesterazne aktivnosti (izmerjene v membranah eritrocitov) za 63,6 % oz. 77,3 %, merjeno po zaužitju odmerka. Dokazali so, da inhibicija acetilholinesteraze (AChE) z donepeziljevim kloridom v eritrocitih sovpada s spremembami, vrednotenimi po lestvici ADAS-cog, ki je občutljiva lestvica za preiskavo izbranih vidikov kognitivnih sposobnosti. Zmožnost donepeziljevega klorida za spremembo poteka osnovne nevropatologije ni raziskana. Zato ni mogoče domnevati, da donepeziljev klorid vpliva na napredovanje bolezni.

Učinkovitost zdravljenja z donepeziljevim kloridom so raziskali v štirih s placebom nadzorovanih preskušanjih: dveh 6-mesečnih in dveh enoletnih.

V 6-mesečnem kliničnem preskušanju so po končanem zdravljenju z donepeziljevim kloridom naredili analizo s kombinacijo treh meril učinkovitosti: lestvice ADAS-cog (merilo kognitivne sposobnosti), lestvice *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (merilo celostnega funkcioniranja) in lestvice *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale* (merilo sposobnosti v aktivnostih, ki zadevajo skupnost, gospodinjstvo, konjičke in osebno nego).



Za bolnike, ki so izpolnili spodaj naštete kriterije, se je štelo, da so se odzvali na zdravljenje.

Odziv =       izboljšanje za vsaj 4 točke po lestvici ADAS-Cog  
                  brez poslabšanja po lestvici CIBIC+  
                  brez poslabšanja po lestvici *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale*

	% odziva	
	Vključena populacija (Intent to treat) n = 365	Evaluabilna populacija n = 352
Skupina, ki je prejela placebo	10 %	10 %
Skupina, ki je prejela donepeziljev klorid 5 mg tablete.	18 % *	18 % *
Skupina, ki je prejela donepeziljev klorid 10 mg tablete.	21 % *	22 % **

\* p <0,05

\*\* p <0,01

Donepeziljev klorid je od odmerka odvisno, statistično značilno povečal odstotek bolnikov, za katere so ocenili, da so se odzvali na zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Donepeziljev klorid doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 3 do 4 ure po peroralni uporabi. Koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Končni dispozicijski razpolovni čas je približno 70 ur, zato uporaba več odmerkov enkrat na dan povzroči postopno približevanje stanju dinamičnega ravnovesja. Približno stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 3 tednih po začetku zdravljenja. Ko je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo, se koncentracija donepeziljevega klorida v plazmi in s tem povezano farmakodinamično delovanje v teku dneva le malo spreminjata.

Hrana ne vpliva na absorpcijo donepeziljevega klorida.

### Porazdelitev

Donepeziljev klorid je približno 95-odstotno vezan na beljakovine človeške plazme. Kolikšna je vezava aktivnega presnovka 6-O-desmetildonepezila na beljakovine v plazmi, ni znano. Porazdelitev donepeziljevega klorida v različnih telesnih tkivih ni

popolnoma raziskana, vendar je v študiji masnega ravnovesja pri zdravih moških prostovoljcih 240 ur po uporabi enega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s  $^{14}\text{C}$ , ostalo neizločenega približno 28 % označevalca. To kaže, da lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki ostanejo v telesu več kot 10 dni.

#### Presnova in izločanje

Donepezilijev klorid se v urinu izloča tako nespremenjen kot v obliki številnih presnovkov, ki nastanejo s posredovanjem sistema citokroma P450. Vsi presnovki še niso identificirani. Po uporabi enega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s  $^{14}\text{C}$ , je bila radioaktivnost v plazmi, izražena kot odstotek uporabljenega odmerka, prisotna predvsem kot nespremenjeni donepezilijev klorid (30 %), 6-O-desmetildonepezil (11 % – edini presnovek, ki ima podobno aktivnost kot donepezilijev klorid), donepezil-cis-N-oksid (9 %), 5-O-desmetildonepezil (7 %) in glukoronidni konjugat 5-O-desmetildonepezila (3 %). Približno 57 % celotne aplicirane radioaktivnosti se je pojavilo v urinu (17 % kot nespremenjeni donepezilijev klorid), 14,5 % pa v blatu, kar kaže, da sta biotransformacija in izločanje z urinom glavni poti eliminacije. Dokazov o enterohepatičnem kroženju donepezilijevega klorida in/ali katerega od njegovih presnovkov ni.

Koncentracija donepezilijevega klorida v plazmi upada z razpolovnim časom približno 70 ur.

Spol, rasa in anamneza kajenja nimajo klinično pomembnega vpliva na koncentracijo donepezilijevega klorida v plazmi. Farmakokinetika donepezilijevega klorida pri zdravih starejših preiskovancih ali bolnikih z Alzheimerjevo oz. vaskularno demenco ni bila formalno raziskana, vendar se je povprečna koncentracija v plazmi pri bolnikih povsem skladala s tisto pri mladih zdravih prostovoljcih.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bila koncentracija donepezilijevega klorida v ravnovesnem stanju zvišana: povprečna AUC za 48 % in povprečna  $C_{\max}$  za 39 % (glejte poglavje 4.2).

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

Obširno testiranje na poskusnih živalih je pokazalo, da ima ta spojina malo drugih učinkov razen zelenih farmakoloških učinkov, kar se sklada z njenim holinergičnim stimulacijskim delovanjem (glejte poglavje 4.9).

Donepezilijev klorid v mutacijskih testih z bakterijskimi celicami in celicami sesalcev ni pokazal mutagenih učinkov. *In vitro* so opazili nekaj klastogenih učinkov pri koncentracijah, ki so bile za celice očitno toksične in so dosegale več kot 3.000-kratno ravnovesno plazemsko koncentracijo. V mišjem mikronukleusnem

---

modelu *in vivo* niso opazili klastogenih ali drugih genotoksičnih učinkov. V dolgotrajnih študijah karcinogenosti niso niti pri podganah niti pri miših ugotovili znakov onkogenega potenciala.

Donepezilijev klorid ni vplival na plodnost podgan. Pri podganah in kuncih ni bil teratogen, vendar je rahlo vplival na pogostnost mrtvo skotenih mladičev in zgodnje preživetje mladičev, če so ga dajali brejim podganam v 50-krat večjem odmerku, kot se uporablja pri človeku (glejte poglavje 4.9).

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza (E460)  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
magnezijev stearat (E572)

#### Filmska obloga

hipromeloza (E464)  
laktoza monohidrat  
makrogol 4000  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev za shranjevanje.

---

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Kartonske škatlice s pretisnimi omoti (PVC/aluminij) s 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 ali 120 tabletami in z bolnišničnimi pretisnimi omoti (enoodmernimi pretisnimi omoti) s 50 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

**7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Synthon BV  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen  
Nizozemska

**8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-405/13

**9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

28.09.2012

**10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.09.2012