

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

PINOX 10 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg lerkanidipinijevega klorida, kar ustreza 9,4 mg lerkanidipina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene, okrogle in bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na eni strani.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Lerkanidipin je indiciran za zdravljenje blage do zmerne esencialne hipertenzije.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek je 10 mg peroralno 1 krat na dan, vsaj 15 minut pred obrokom. Odmerek je mogoče povečati na 20 mg glede na bolnikov individualni odziv.

Titiranje odmerka mora biti postopno: traja namreč lahko približno 2 tedna, preden se pojavi največji antihipertenzivni učinek.

Nekaterim posameznikom, ki niso ustrezno urejeni z monoterapijo z antihipertenzivom, lahko koristi dodatek lerkanidipina k terapiji z zaviralcem beta (atenolol), diuretikom (hidroklorotiazid) ali zaviralcem angiotenzinske konvertaze (kaptopril ali enalapril).

Ker je krivulja odziva v odvisnosti od odmerka strma in ima plato pri odmerkih med 20 in 30 mg, ni verjetno, da bi se učinkovitost s povišanjem odmerka izboljšala, okrepijo pa se lahko neželeni učinki.

#### *Uporaba pri starejših*

Farmakokinetični podatki in klinične izkušnje kažejo, da prilagajanje dnevnega odmerka ni potrebno, vendar je klub temu pri uvajanju zdravila starejšim osebam potrebna posebna previdnost.

#### *Uporaba pri otrocih*

Z uporabo zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni kliničnih izkušenj, zato uporaba pri otrocih ni priporočljiva.

#### *Uporaba pri motenem delovanju ledvic ali jeter*

Na začetku zdravljenja bolnikov z blago do zmerno motenim delovanjem ledvic ali jeter je potrebna posebna previdnost. Ti dve skupini bolnikov ponavadi dobro prenašata priporočeno shemo odmerjanja, vendar je pri poviševanju odmerka na 20 mg na dan potrebna previdnost. Pri bolnikih z okvaro jeter je antihipertenzivni učinek lahko izrazitejši, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Lerkanidipin ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 30 ml/min oz. 0,5 ml/s) (glejte poglavje 4.2).

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Pinox je kontraindicirano:

- pri bolnikih z preobčutljivostjo za lerkanidipin, katerikoli dihidropiridin ali katerokoli pomožno snov,
- med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6),
- pri ženskah v rodni dobi, če ne uporabljajo učinkovite kontracepcije,
- pri bolnikih z obstrukcijo iztočnega dela levega srčnega prekata,
- pri bolnikih z nezdravljenim kongestivnim srčnim popuščanjem,
- pri bolnikih z nestabilno angino pectoris,
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter,
- v obdobju enega meseca po miokardnem infarktu.

Sočasni uporabi lerkanidipina in močnih zaviralcev CYP3A4 (glejte poglavje 4.5), ciklosporina (glejte poglavje 4.5) in soka grenivke (glejte poglavje 4.5), se je treba izogibati.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Lerkardipin je treba uporabljati posebej previdno pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla (če nimajo nameščenega srčnega spodbujevalnika). Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z disfunkcijo levega srčnega prekata, čeprav hemodinamsko kontrolirane študije niso odkrile, da bi bilo prizadeto delovanje prekatov. Domnevajo, da so nekateri kratkodelujoči dihidropiridini pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo, lahko povezani z večjim kardiovaskularnim tveganjem. Lerkanidipin je sicer dolgodelujoči dihidropiridin, vendar je pri takšnih bolnikih vseeno potrebna previdnost.

Nekateri dihidropiridini v redkih primerih povzročijo prekordialno bolečino ali angino pectoris. Pri bolnikih z obstoječo angino pectoris lahko zelo redko pride do povečanja pogostnosti, trajanja in izrazitosti napadov. Poročajo o posameznih primerih miokardnega infarkta (glejte poglavje 4.8).

#### *Uporaba pri motenem delovanju ledvic ali jeter*

Na začetku zdravljenja bolnikov z blago do zmerno motenim delovanjem ledvic ali jeter je potrebna posebna previdnost. Ti dve skupini bolnikov ponavadi dobro prenašata priporočeno shemo odmerjanja, vendar je pri poviševanju odmerka na 20 mg na dan potrebna previdnost. Pri bolnikih z okvaro jeter je antihipertenzivni učinek lahko izrazitejši, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Lerkanidipin ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 30 ml/min oz. 0,5 ml/s) (glejte poglavje 4.2).

Alkohol lahko stopnjuje učinek vazodilatacijskih antihipertenzivov, zato se ga je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Induktorji CYP3A4 kot so antikonvulzivi (npr. fenitoin in karbamazepin) in rifampicin, lahko znižajo koncentracijo lerkanidipina v plazmi tako, da je lahko učinkovitost lerkanidipina manjša od pričakovane (glejte poglavje 4.5).

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

Znano je, da presnova lerkanidipina poteka s pomočjo encima CYP3A4, zato sočasna uporaba zaviralcev in induktorjev CYP3A4 vpliva na njegovo presnovo in izločanje.

Lerkanidipin ne smemo predpisovati sočasno z zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin in troleandomicin (glejte poglavje 4.3)

Študija medsebojnega delovanja lerkandipina z močnim zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom je pokazala znatno povečanje koncentracije lerkandipina v plazmi (15-kratno povečanje AUC in 8-kratno povečanje  $C_{max}$  za evtomer S-lerkandipin).

Ciklosporin in lerkandipin ne smete uporabljati skupaj (glejte poglavje 4.3).

Po njuni sočasni uporabi so ugotovili večjo koncentracijo lerkandipina in ciklosporina v plazmi.

Študija pri mladih zdravih prostovoljcih je pokazala, da se plazemske koncentracije lerkandipina niso spremenile, če so ciklosporin prejeli 3 ure po zaužitju lerkandipina, medtem ko je AUC ciklosporina porasla za 27 %. Sočasna uporaba lerkandipina in ciklosporina pa je povzročila 3-kratno zvišanje plazemske koncentracije lerkandipina in povečanje AUC ciklosporina za 21 %.

Zdravilo Pinox ne smete jemati skupaj s sokom grenivke (glejte poglavje 4.3). Kot na druge dihidropiridine, lahko grenivkin sok z zaviranjem presnove vpliva tudi na lerkandipin tako, da poveča njegovo sistemsko razpoložljivost in s tem hipotenzivni učinek.

Med sočasnim dajanjem 20 mg odmerka s peroralnim medazolamom starejšim prostovoljcem, se je absorpcija lerkandipina povečala (za približno 40 %), hitrost absorpcije pa se je zmanjšala ( $t_{max}$  se le podaljšal od 1,75 ure na 3 ure). Koncentracija midazolama je ostala nespremenjena.

Previdnost je potrebna pri sočasnem predpisovanju lerkandipina z drugimi substrati CYP3A4, npr. s terfenadinom, astemizolom ali antiaritmiki III. skupine, kot sta amiodaron in kinidin.

Za sočasno uporabo lerkandipina z induktorji CYP3A4, npr. z antikonvulzivi (npr. fenitoin, karbamazepin) ali rifampicinom, se je treba odločiti previdno. Antihipertenzivni učinek se namreč lahko zmanjša in krvni tlak je treba nadzirati pogosteje kot ponavadi.

Med sočasno uporabo lerkandipina z zaviralcem beta metoprololom, ki se pretežno izloča preko jeter, se biološka uporabnost metoprolola ni spremenila, medtem ko se je biološka uporabnost lerkandipina zmanjšala za 50 %. Ta učinek je morda posledica zmanjšane pretoka krvi skozi jetra, kar povzročajo zaviralci beta in se zato lahko pojavi tudi pri drugih zdravilih iz te skupine. Lerkandipin je sicer mogoče varno uporabljati hkrati z zaviralci receptorjev beta, vendar utegne biti potrebna prilagoditev odmerka.

Študija medsebojnega delovanja s fluoksetinom (zaviralcem CYP2D6 in CYP3A4), opravljena na prostovoljcih, starih  $65 \pm 7$  let (povprečje  $\pm$  s.o.), ni pokazala klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki lerkandipina.

Sočasna uporaba cimetidina v dnevnem odmerku 800 mg ne povzroči pomembnih sprememb koncentracije lerkandipina v plazmi, pri večjih odmerkih pa je potrebna previdnost, kajti biološka uporabnost in hipotenzivni učinek lerkandipina se lahko povečata.

Sočasna uporaba 20 mg lerkandipina pri bolnikih, ko so kronično prejeli beta-metildigoksin, ni pokazala znakov farmakokinetičnih interakcij. Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili digoksin po predhodnem 20 mg odmerku lerkandipina na tešče, se je  $c_{max}$  digoksina v povprečju povečala za 33 %, AUC in ledvični očistek pa se nista pomembno spremenila. Bolnike, ki sočasno dobivajo digoksin, je treba natančno klinično nadzirati glede na pojav znakov zastrupitve z digoksinom.

Med večkratnim sočasnim dajanjem 20 mg lerkandipina in 40 mg simvastatina se AUC lerkandipina ni pomembno spremenil, AUC simvastatina pa se je povečal za 56 % in AUC njegovega aktivnega presnovka, beta-hidroksikislina, za 28 %. Ni verjetno, da so takšne spremembe klinično pomembne. Medsebojnega delovanja ni pričakovati, če lerkandipin uporabljamo zjutraj, simvastatin pa zvečer, kot je za takšno zdravilo indicirano.

Sočasna uporaba 20 mg lerkandipina na tešče pri zdravih prostovoljcih ni spremenila farmakokinetike varfarina.

Lerkandipin so varno uporabljali skupaj z diuretiki in zaviralci ACE.

Alkohol lahko stopnjuje učinek vazodilatacijskih antihipertenzivov, zato se mu je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Iz podatkov je razvidno, da lerkanidipin pri podganah in kuncih ne deluje teratogeno. Pri podganah ni okrnil sposobnosti za razmnoževanje. Vendar kliničnih izkušenj z jemanjem lerkanidipina med nosečnostjo in dojenjem ni, druge dihidropiridinske spojine pa so se pri živalih izkazale za teratogene. Zato lerkanidipin ne smejo uporabljati nosečnice in ženske v rodni dobi, če ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Zaradi velike lipofilnosti lerkanidipina je mogoče pričakovati prehajanje v materino mleko. Zato doječe matere ne smejo prejemati lerkanidipina.

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

Glede na klinične izkušnje ni verjetno, da bi lerkanidipin poslabšal bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu je potrebna previdnost, kajti med vožnjo ali med upravljanjem s stroji lahko občasno pride do omotičnosti, astenije, utrujenosti in redko zaspanosti.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželene učinke je doživelo okrog 1,8 % bolnikov.

Spodaj je prikazana pojavnost neželenih učinkov, ki so z jemanjem zdravila najverjetneje vzročno povezani. Razvrščeni so po klasifikaciji organskih sistemov MedDRA in so razvrščeni po naslednji pogostnosti pojavljanja:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$  bolnikov), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  bolnikov), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$  bolnikov), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$  bolnikov), zelo redki ( $< 1/10.000$  bolnikov), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Najpogostejši neželeni učinki zdravila, ki so o njih poročali v kontroliranih kliničnih študijah, so naslednji: glavobol, omotica, periferni edem, tahikardija, palpitanje in zardevanje. Vsi so se pojavili pri manj kot 1 % bolnikov.

##### Bolezni imunskega sistema

zelo redki: preobčutljivost

##### Bolezni kože in podkožja

redki: izpuščaj

##### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

redki: mialgija

##### Bolezni živčevja

občasni: glavobol, omotica

##### Psihiatrične motnje

redki: zaspanost

##### Presnovne in prehranske motnje:

redki: navzeja, dispepsija, diareja, bolečine v trebuhu, bruhanje

##### Srčne bolezni:

občasni: tahikardija, palpitanje

redki: angina pectoris

##### Žilne bolezni

občasni: zardevanje  
zelo redki: sinkopa

Bolezni sečil:

redki: poliurija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

občasni: periferni edem  
redki: astenija, utrujenost

V obdobju po prihodu zdravil z učinkovino lerkandipin na trg, so v spontanah poročilih zelo redko poročali o naslednjih neželenih učinkih: hipertrofija dlesni, reverzibilno zvišanje serumske ravni jetrnih transaminaz, hipotenzija, pogosto uriniranje in bolečina v prsnem košu.

Nekateri dihidropiridini lahko redko povzročijo prekordialno bolečino ali angino pectoris. Zelo redko se lahko pri bolnikih z obstoječo angino pectoris poveča pogostnost, trajanje in izrazitost teh napadov. Možni so posamezni primeri miokardnega infarkta.

Izkušnje so pokazale, da lerkandipin ne vpliva neugodno na koncentracijo sladkorja v krvi in serumskih lipidov.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju po prihodu zdravil z učinkovino lerkandipin na trg so poročali o treh primerih prevelikega odmerjanja (150 mg, 280 mg in 800 mg lerkandipina, zaužito z namenom samomora).

odmerek	znaki/simptomi	ukrepanje	izid
150 mg + neznana količina alkohola	zaspanost	izpiranje želodca, aktivno oglje	okrevanje
280 mg + 5,6 mg moksomidina	kardiogeni šok huda ishemija miokarda blaga odpoved ledvic	veliki odmerki kateholaminov furosemid digitalis parenteralni ekspanderji plazme	okrevanje
800 mg	bruhanje hipotenzija	aktivno oglje odvajalo dopamin iv.	okrevanje

Tako kot pri drugih dihidropiridinih je mogoče pričakovati, da bo preveliko odmerjanje povzročilo čezmerno periferno vazodilatacijo z izrazito hipotenzijo in refleksno tahikardijo. V primeru hude hipotenzije, bradikardije in izgube zavesti lahko pomaga kardiovaskularna podpora z intravenskim atropinom proti bradikardiji.

Glede na podaljšano farmakološko delovanje lerkandipina je treba kardiovaskularno stanje bolnikov, ki zaužijejo prevelik odmerek zdravila, spremljati vsaj 24 ur. Informacij o koristi hemodialize ni. Zdravilo je zelo lipofilno in koncentracija v plazmi najverjetneje merilo trajanja ogroženosti, zato dializa najbrž ni učinkovita.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile. Derivati dihidropiridina.

Oznaka ATC: C08CA13

Lerkanidipin je kalcijev antagonist dihidropiridinske skupine. Zavira transmembranski prtok kalcija v srčno mišico in druge gladke mišice. Mehanizem njegovega antihipertenzivnega delovanja je neposredno sproščanje žilnih gladkih mišic, s čimer zmanjšuje celotni periferni upor. Antihipertenzivno delovanje lerkanidipina je kljub njegovemu kratkemu farmakokinetičnemu razpolovnemu času v plazmi podaljšano; zdravilo ima visok membranski porazdelitveni količnik, zaradi velike žilne selektivnosti pa ne deluje negativno inotropno.

Vazodilatacija, ki jo povzroči lerkanidipin, se pojavi postopoma, zato so pri hipertenzivnih bolnikih le redko opazali akutno hipotenzijo z refleksno tahikardijo.

Tako kot pri drugih nesimetričnih 1,4-dihidropiridinih gre tudi antihipertenzivno delovanje lerkanidipina v glavnem na račun njegove (s)-enantiomere.

Poleg kliničnih študij, opravljenih za potrditev terapevtskih indikacij, je dodatna majhna, nekontrolirana a randomizirana študija pri bolnikih s hudo hipertenzijo (povprečje  $\pm$  s.o. diastoličnega krvnega tlaka  $114,5 \pm 3,7$  mmHg) pokazala, da se je krvni tlak normaliziral pri 40 % od 25 bolnikov, ki so dobivali 20 mg lerkanidipina v enkratnem dnevnem odmerku in pri 56 % od 25 bolnikov, ki so ga dobivali po 10 mg 2 krat na dan.

V dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih z izolirano sistolično hipertenzijo, je lerkanidipin učinkovito znižal sistolični krvni tlak s povprečnih začetnih vrednosti  $172,6 \pm 5,6$  mmHg na  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Lerkanidipin se po peroralni uporabi 10 do 20 mg odmerkov popolnoma adsorbira. Po 10 mg doseže največjo koncentracijo v plazmi  $3,30$  ng/ml  $\pm$   $2,09$  (s.o.) in po 20 mg  $7,66$  ng/ml  $\pm$   $5,90$  (s.o.) in sicer približno 1,5 do 3 ure po zaužitju.

Obe enantiomeri lerkanidipina imata podoben profil koncentracije v plazmi: obe imata enak čas za doseganje najvišje plazemske koncentracije, najvišja koncentracija v plazmi in AUC sta v povprečju 1,2-krat višja za (S)-enantiomero, eliminacijska razpolovna časa obeh enantiomer pa sta praktično enaka. *In vivo* niso opazili interkonverzije enantiomer.

Zaradi obsežne presnove prvega prehoda je absolutna biološka uporabnost peroralnega lerkanidipina, uporabljenega na poln želodec, okrog 10 %; ob uporabi pri zdravih prostovoljcih na tešče se zmanjša na 1/3.

Peroralna razpoložljivost lerkanidipina se 4-krat poveča, če je lerkanidipin zaužit do 2 uri po zelo mastnem obroku. Zato je treba lerkanidipin jemati pred obroki.

Porazdelitev iz plazme v tkiva in organe je hitra in obsežna.

Stopnja vezave lerkanidipina na beljakovine v serumu presega 98 %. Ker je pri bolnikih s hudo motenim delovanjem ledvic ali jeter koncentracija beljakovin v plazmi zmanjšana, se delež prostega zdravila lahko poveča.

Lerkanidipin se v veliki meri presnavlja s CYP3A4. V urinu ali blatu ni najti matičnega zdravila. Pretežno se spremeni v neaktivne presnovke in približno 50 % odmerka se izloči v urin.

Poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* so pokazali, da lerkandipin do določene mere zavre CYP3A4 oz. CYP2D6 v koncentracijah, ki sta 160-krat oz. 40-krat večji kot najvišja koncentracija v plazmi, dosežena po odmerku 20 mg.

Poleg tega so študije medsebojnega delovanja pri človeku pokazale, da lerkandipin ne spremeni plazemske koncentracije midazolama, ki je značilen substrat CYP3A4, ali metoprolola, ki je značilen za substrat CYP2D6. Zato ni pričakovati, da bi lerkandipin v terapevtskih odmerkih zaviral biotransformacijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4 in CYP2D6.

Izločanje poteka v glavnem z biotransformacijo. Izračunani končni srednji razpolovni čas eliminacije je od 8 do 10 ur, terapevtski učinek pa zaradi velike vezave na lipidne membrane traja 24 ur. Po večkratni uporabi niso opazili kopičenja.

Koncentracija lerkandipina v plazmi po peroralni uporabi lerkandipina ni neposredno sorazmerna odmerku (nelinearna kinetika). Razmerje med najvišjimi koncentracijami v plazmi po 10, 20 ali 40 mg je bilo 1: 3: 8, razmerje med površinami pod krivuljami koncentracije v plazmi po času pa 1: 4: 18, kar kaže na progresivno nasičenje presnove prvega prehoda. V skladu s tem se razpoložljivost z višanjem odmerka povečuje.

Ugotovljeno je, da je farmakokinetično obnašanje lerkandipina pri starejših bolnikih z blago do zmerno motenim delovanjem ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter podobno kot v splošni populaciji bolnikov. Pri bolnikih s hudo motenim delovanjem ledvic in bolnikih, odvisnih od dialize, je bila koncentracija zdravila večja (okrog 70 %). Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je verjetno, da bo sistemska biološka uporabnost lerkandipina večja, kajti zdravilo se normalno obsežno presnavlja v jetrih.

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

Študije farmakološke varnosti na živalih s priporočenimi odmerki zdravila za zdravljenje hipertenzije, niso pokazale učinka na avtonomno živčevje, osrednje živčevje ali delovanje prebavil.

Ustrezni učinki, opaženi v dolgoročnih študijah na podganah in psih, so bili neposredno ali posredno povezani z znanimi učinki velikih odmerkov kalcijevih antagonistov, ki so predvsem odraz čezmerne farmakodinamične aktivnosti.

Lerkandipin ni bil genotoksičen in ni se izkazalo, da bi ga spremljalo tveganje kancerogenosti.

Zdravljenje z lerkandipinom pri podganah ni vplivalo na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje.

Dokazov o teratogenih učinkih pri podganah in kuncih ni, toda pri podganah so veliki odmerki lerkandipina izzvali pred in po implantacijske izgube in zakasnen fetalni razvoj.

Lerkandipinijev klorid, uporabljen v velikih odmerkih (12 mg/kg/dan) med porodom, je izzval distokijo.

Distribucija lerkandipina in /ali njegovih presnovkov pri brejih živalih in njihovo izločanje v materino mleko nista raziskana.

V študijah toksičnosti posameznih presnovkov niso posebej ocenjevali.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

### *Jerdo tablete*

Koruzni škrob,  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A),  
brezvodni koloidni silicijev dioksid,  
mikrokristalna celuloza (E 460),  
poloksamer 188,  
natrijev stearilfumarat,  
makrogol 6000.

### *Filmska obloga*

Hipromeloza (E 464),  
makrogol 6000,  
rumeni železov oksid (E172),  
titanov dioksid (E171).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

24 mesecev

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla z 28 tabletami (1 x 28) ali 56 tabletami (2 x 28) v pretisnem omotu (PVC//Al ali PVC/PVdC//Al).

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

Ni posebnih zahtev.

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

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

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

5363-I-1539/11 (pakiranje po 28 tablet)  
5363-I-1540/11 (pakiranje po 56 tablet)

## **9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET**

02.09.2011

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

11.03.2011