

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Donepezil Actavis 10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg donepezilijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Donepezil Actavis 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 185 mg laktoze (kot laktoza monohidrat).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Donepezil Actavis 10 mg filmsko obložena tableta je bledorumena, okrogla bikonveksna tableta, ki ima na eni strani reliefno oznako 'DZ 10'.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Donepezil Actavis je indiciran za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### ***Odrasli in starejši***

Zdravljenje se začne s 5 mg/dan (odmerjanje enkrat na dan). Odmerek 5 mg na dan je treba vzdrževati vsaj en mesec. To omogoči ovrednotenje najzgodnejših kliničnih odzivov na zdravljenje in vzpostavitev ravnovesne koncentracije donepezilijevega klorida. Po enomesečnem kliničnem ovrednotenju zdravljenja s 5 mg na dan je mogoče odmerek zdravila Donepezil Actavis povečati na 10 mg (odmerjanje enkrat na dan). Največji priporočeni dnevni odmerek je 10 mg. V kliničnih preskušanjih niso proučili odmerkov, večjih od 10 mg/dan.

Zdravljenje mora vpeljati in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem Alzheimerjeve demence. Bolezen mora biti diagnosticirana v skladu s sprejetimi smernicami (npr. DSM IV, MKB 10). Zdravljenje z donepezilom se sme začeti le, če je na voljo skrbnik, ki bo redno nadzoroval bolnikovo jemanje zdravila. Vzdrževalno zdravljenje je mogoče nadaljevati, dokler bolniku terapevtsko koristi, zato je treba klinično korist donepezila redno ocenjevati.

Ko znakov terapevtskega učinka ni več, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Individualnega odziva na donepezil ni mogoče predvideti.

Po prenehanju zdravljenja koristni učinki donepezila postopoma izginejo.

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

#### ***Okvara ledvic ali jeter***

Pri bolnikih z okvaro ledvic je mogoče uporabiti podobno odmernostno shemo, saj okvara ledvic 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***

Zdravila Donepezil Actavis ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

### Način uporabe

Bolnik mora zdravilo Donepezil Actavis zaužiti zvečer, tik pred spanjem.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, piperidinske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

Uporaba zdravila Donepezil Actavis ni raziskana pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco, drugimi vrstami demence in drugimi vrstami oškodovanosti spomina (npr. s kognitivnim poslabšanjem, povezanim s starostjo).

*Anestezija:* Verjetno je, da donepezil kot zaviralec holinesteraze med anestezijo čezmerno poveča mišično relaksacijo sukcinilholinskega tipa.

*Srčno-žilne bolezni:* Zaradi farmakološkega delovanja lahko zaviralci holinesteraze vagotonično vplivajo na srčno frekvenco (npr. povzročijo bradikardijo). Možnost takšnega delovanja je posebno pomembna pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla ali drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja, npr. sinoatrijskim ali atrioventrikularnim blokom.

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

*Bolezni prebavil:* Bolnike z večjim tveganjem za nastanek razjed, npr. bolnike z anamnezo ulkusne bolezni ali bolnike, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila, morate nadzirati glede simptomov. Vendar klinične študije z donepezilom niso pokazale večje incidence ulkusne bolezni ali gastrointestinalnih krvavitev v primerjavi s placebom.

*Bolezni sečil in spolovil:* Čeprav tega med kliničnimi preskušnji donepezila niso opažali, lahko holinomimetiki ovirajo odtekanje iz mehurja.

*Bolezni živčevja:* Konvulzije: Domnevno imajo holinomimetiki določen potencial za povzročanje generaliziranih konvulzij, vendar so lahko konvulzivni napadi tudi izraz Alzheimerjeve bolezni.

Holinomimetiki morda lahko izzovejo ekstrapiramidne simptome ali jih poslabšajo.

*Nevroleptični maligni sindrom (NMS):* NMS je stanje, ki lahko ogrozi življenje, za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, nestabilnost avtonomnega živčevja, spremenjena zavest in zvišane ravni serumske fosfokinaze. Poročali so, da se v povezavi z donepezilom pojavi zelo redko, zlasti pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antipsihotike. Dodatni znaki lahko vključujejo mioglobinurijo (rabdmiolizo) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba zdravljenje prekiniti.

*Pljučne bolezni:* Zaradi holinomimetičnega delovanja je treba zaviralce holinesteraze previdno predpisovati bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni.

Izogibati se je treba sočasni uporabi donepezila z drugimi zaviralci acetilholinesteraze ter s agonisti ali antagonistami holinergičnega sistema.

*Huda okvara jeter:* Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

*Intoleranca za laktozo:* Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

#### ***Umrljivost v kliničnih preskušanjih pri vaskularni demenci***

Opravljeni so bila tri 6-mesečna klinična preskušanja pri osebah, ki so izpolnjevale merila NINDS-AIREN za verjetno ali možno vaskularno demenco (VaD). Merila NINDS-AIREN so zasnovana za identifikacijo bolnikov z demenco iz samo vaskularnih vzrokov in za izključitev bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo. V prvi študiji je bila umrljivost med uporabo 5 mg donepezilijevega klorida 2/198 (1,0 %), med uporabo 10 mg donepezilijevega klorida 5/206 (2,4 %) in med uporabo placeba 7/199 (3,5 %). V drugi študiji je bila umrljivost med uporabo 5 mg donepezilijevega klorida 4/208 (1,9 %), med uporabo 10 mg donepezilijevega klorida 3/215 (1,4 %) in med uporabo placeba 1/193 (0,5 %). V tretji študiji je bila umrljivost med uporabo 5 mg donepezilijevega klorida 11/648 (1,7 %) in med uporabo placeba 0/326 (0 %). V vseh treh študijah vaskularne demence skupaj je bila umrljivost v skupini z donepezilijevim kloridom številsko večja (1,7 %) kot v skupini s placebom (1,1 %), vendar razlika ni bila statistično značilna. Kot kaže, je bila večina smrti pri bolnikih, ki so dobivali donepezilijev klorid ali placebo, posledica različnih žilnih vzrokov, ki jih je v tej starostniški populaciji z osnovno žilno boleznijo mogoče pričakovati. Analiza vseh resnih žilnih dogodkov (s smrtnim izidom ali brez njega) ni pokazala, da bi se delež pojavljanja v skupini z donepezilijevim kloridom razlikoval glede na placebo.

Ko so kumulativno zajeli študije Alzheimerjeve bolezni (n = 4146) in ko so te študije Alzheimerjeve bolezni združili z drugimi študijami demence, vključno s študijami vaskularne demence (skupaj n = 6888), je umrljivost v skupinah s placebom številsko presegla umrljivost v skupinah z donepezilijevim kloridom.

#### **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 donepezila sodelujeta izoencima citokroma P450, in sicer 3A4 in v manjši meri 2D6. *In vitro* opravljene študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da ketokonazol (zaviralec CYP3A4) in kinidin (zaviralec CYP2D6) zavirata presnovo donepezila. To pomeni, da bi lahko presnovo donepezila zavirali ta dva in drugi zaviralci CYP3A4, npr. itraconazol in eritromicin, ter zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin. V študiji pri zdravih prostovoljcih je ketokonazol povečal povprečno koncentracijo donepezila za približno 30 %. Induktorji encimov, npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol, lahko zmanjšajo koncentracijo donepezila. Ker izrazitost zaviralnega oz. indukcijskega 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, kakršna so sukcinilholin, drugi živčnomišični blokatorji, ali holinergični agonisti ali zaviralci beta, ki vplivajo na srčno prevajanje.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

*Nosečnost:* Ni zadostnih podatkov o uporabi donepezila pri nosečnicah. Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov, pokazale pa so peri- in postnatalne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Donepezil Actavis ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen, če je nujno potrebno.

*Dojenje:* Donepezil se izloča v mleko podgan. Ni znano, ali se donepezilijev klorid pri človeku izloča v materino mleko; študij pri doječih ženskah ni bilo. Zato ženske med zdravljenjem z donepezilom ne smejo dojiti.

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

Zdravilo Donepezil Actavis ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Demenca lahko prizadene sposobnost za vožnjo oz. poslabša zmožnost za upravljanje s stroji. Poleg tega lahko donepezil izzove utrujenost, omotico in mišične krče, predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Pri bolnikih, ki jemljejo donepezil, mora lečeči zdravnik redno ocenjevati sposobnost za vožnjo ali upravljanje zapletenih strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so driska, mišični krči, utrujenost, navzea, bruhanje in nespečnost. Neželene reakcije, opisane pogosteje kot v posameznih primerih, so navedene spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<i>Organski sistem</i>	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Zelo redki</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		prehlad			
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		neješčnost			
<i>Psihiatrične motnje</i>		halucinacije** agitiranost** agresivno vedenje** nenormalne sanje in nočne more**			
<i>Bolezni živčevja</i>		sinkopa* omotica nespečnost	konvulzije*	ekstrapiramidni simptomi	nevroleptični maligni sindrom
<i>Srčne bolezni</i>			bradikardija	sinoatrijski blok atrioventrikularni blok	
<i>Bolezni prebavil</i>	driska navzea	bruhanje abdominalne motnje	gastrointestinalna krvavitev ulkusi na želodcu ali dvanajstniku		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				moteno delovanje jeter vključno s hepatitisom***	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaj srbenje			
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		mišični krči			
<i>Bolezni sečil</i>		urinska inkontinenca			
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	glavobol	utrujenost bolečine			
<i>Preiskave</i>			majhno povečanje koncentracije mišične kreatinkinaze v serumu		
<i>Poškodbe in</i>		nezgoda			

zastrupitve					
-------------	--	--	--	--	--

\*Pri diagnostični obravnavi bolnikov zaradi sinkope ali konvulzij je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz (glejte poglavje 4.4).

\*\*Halucinacije, nenormalne 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 uporabe zdravila Donepezil Actavis.

#### 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](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## 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 (ta 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 zaviralcev 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.

Uporabiti je treba splošne podporne ukrepe, tako kot vselej v primeru prevelikega odmerjanja. Za zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Donepezil Actavis je mogoče kot antidot uporabiti terciarne antiholinergike, npr. atropin. Priporočljiva je intravenska uporaba atropinijevega sulfata, titriranega na učinek: začetni odmerek je od 1,0 do 2,0 mg intravensko, poznejše odmerke pa je treba določiti glede na klinični odziv.

Pri drugih holinomimetikih so med sočasno uporabo kvaternarnih antiholinergikov, npr. glikopirolata, poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in srčne frekvence. Ni znano, ali je donepezilijev klorid in/ali njegove presnovke 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

Donepezilijev klorid je specifičen in reverzibilen zaviralec acetilholinesteraze, ki je prevladujoča holinesteraza v možganih. *In vitro* donepezilijev klorid zavira ta encim več kot 1000-krat močneje kot butirilholinesterazo, ki se nahaja predvsem zunaj osrednjega živčevja.

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, je donepezil v enkratnih dnevni odmerkih 5 mg oz. 10 mg v stanju dinamičnega ravnovesja povzročil zavrtje aktivnosti acetilholinesteraze (merjene v membranah eritrocitov) za 63,6 % (5 mg) oz. 77,3 % (10 mg), merjeno po zaužitju odmerka. Dokazano je, da zavrtje acetilholinesteraze z donepezilijevim kloridom v eritrocitih

korelira s spremembami po ADAS-cog, občutljivi lestvici za preiskavo izbranih vidikov kognicije. Ni pa raziskano, ali lahko donepeziljev klorid spremeni potek osnovne nevropatologije. Zato ni mogoče domnevati, da donepezil kaj vpliva na napredovanje bolezni.

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

Na koncu zdravljenja v 6-mesečnih kliničnih preskušanjih so učinkovitost analizirali s kombinacijo treh meril: ADAS-cog (merilo kognitivne zmogljivosti), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (CIBIC; na pogovoru osnovani klinikov vtis sprememb s podatki skrbnika – merilo celotnega funkcioniranja) in lestvice aktivnosti vsakodnevnega življenja, ki je podlestvica Klinične lestvice za ocenjevanje demence (merilo sposobnosti v zadevah skupnosti, doma, pri konjičkih in osebni negi).

Za bolnike, ki so izpolnili spodaj naštetá merila, je veljalo, da so se odzvali na zdravljenje.

Odziv = izboljšanje za vsaj 4 točke po ADAS-cog

Brez poslabšanja CIBIC

Brez poslabšanja na podlestvici aktivnosti vsakodnevnega življenja Klinične lestvice za ocenjevanje demence

	% odziva	
	Vključena populacija ( <i>Intent to treat population</i> ) n = 365	Ocenjena populacija ( <i>Evaluable population</i> ) n = 352
Skupina s placebom	10 %	10 %
Skupina s 5 mg donepezila	18 %*	18 %*
Skupina z 10 mg donepezila	21 %*	22 %**

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Donepezil 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 dispozijski razpolovni čas je približno 70 ur; uporaba več odmerkov ob režimu odmerjanja enkrat na dan torej 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 donepezilijevega klorida v plazmi (in s tem povezano farmakodinamično delovanje) v teku dneva le malo spreminjata. Hrana ne vpliva na absorpcijo donepezilijevega klorida.

### Porazdelitev

Donepeziljev klorid je približno 95 % vezan na beljakovine v človeški plazmi. Kolikšna je vezava aktivnega presnovka 6-O-desmetildonepezila na beljakovine v plazmi, ni znano. Porazdelitev donepezilijevega klorida v različnih telesnih tkivih ni povsem raziskana, vendar je v študiji masnega ravnotežja pri zdravih moških prostovoljcih 240 ur po uporabi enega 5-mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s <sup>14</sup>C, ostalo neizločenega približno 28 % označevalca. To kaže, da lahko donepeziljev klorid in/ali njegovi presnovki ostanejo v telesu več kot 10 dni.

### Biotransformacija/izločanje

Donepeziljev klorid se v urinu izloči tako nespremenjen kot v obliki številnih presnovkov, ki nastanejo z delovanjem sistema citokroma P450 in vsi 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 v obliki nespremenjenega donepezilijevega klorida (30 %), 6-O-desmetildonepezila (11 % – edini presnovek, ki ima podobno aktivnost kot donepezilijev klorid), donepezil-cis-N-oksida (9 %), 5-O-desmetildonepezila (7 %) in glukoronidnega konjugata 5-O-desmetildonepezila (3 %). Približno 57 % celotne aplicirane radioaktivnosti se je pojavilo v urinu (17 % kot nespremenjeni donepezil), 14,5 % pa v blatu, kar kaže, da sta biotransformacija in izločanje v urinu glavni poti odstranjevanja. Dokazov o enterohepatičnem kroženju donepezilijevega klorida in/ali katerega od njegovih presnovkov ni.

Koncentracija donepezila v plazmi upada z razpolovnim časom približno 70 ur.

Spol, rasa in anamneza kajenja ne vplivajo klinično pomembno na koncentracijo donepezilijevega klorida v plazmi. Farmakokinetika donepezila pri zdravih starejših osebah ali pri bolnikih z Alzheimerjevo ali vaskularno demenco ni 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 donepezila v stanju dinamičnega ravnovesja povečana; 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, ki se skladajo z njenim holinergičnim stimulacijskim delovanjem (glejte poglavje 4.9). Donepezil v mutacijskih preizkusih z bakterijskimi celicami in celicami sesalcev ni mutagen. *In vitro* so opazili nekaj klastogenih učinkov pri koncentracijah, ki so bile za celice očitno toksične in so dosegale več kot 3.000-kratno plazemsko koncentracijo v ravnovesnem stanju. V mišjem mikrojedrnem modelu *in vivo* niso opazili klastogenih ali drugih genotoksičnih učinkov. V dolgotrajnih študijah kancerogenosti niso ugotovili onkogenega potenciala ne pri podganah ne pri miših.

Donepezilijev klorid ni vplival na plodnost podgan in ni bil teratogen za podgane in kunce, je pa rahlo vplival na mrtvoskotenost in zgodnje preživetje mladičev, če so ga dajali brejim podganam v 50-kratnem človeškem odmerku (glejte poglavje 4.6).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

*Jedro tablete:*

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

*Obloga tablete:*

polivinilalkohol  
makrogol 3350  
smukec  
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**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

Pretisni omot iz PVC/aluminija

Vsebnik s tabletami (iz polietilena) z zaskočno zaporko (iz polietilena).

*Velikosti pakiranj:*

Pretisni omot: 7, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 98, 100 ali 120 filmsko obloženih tablet.

Vsebnik s tabletami: 28, 30, 100 in 250 filmsko obloženih tablet.

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**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandija

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

H/09/00497/016 (28 tablet, pretisni omot)

H/09/00497/017 (7 tablet, pretisni omot)

H/09/00497/018 (30 tablet, pretisni omot)

H/09/00497/019 (50 tablet, pretisni omot)

H/09/00497/020 (50 tablet - 50 x 1, pretisni omot)

H/09/00497/021 (56 tablet, pretisni omot)

H/09/00497/022 (60 tablet, pretisni omot)

H/09/00497/023 (84 tablet, pretisni omot)

H/09/00497/024 (98 tablet, pretisni omot)

H/09/00497/025 (100 tablet, pretisni omot)

H/09/00497/026 (120 tablet, pretisni omot)

H/09/00497/027 (28 tablet, vsebnik)

H/09/00497/028 (30 tablet, vsebnik)

H/09/00497/029 (100 tablet, vsebnik)

H/09/00497/030 (250 tablet, vsebnik)

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

Datum prve odobritve: 13.7.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 20.2.2015

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

13.08.2014

JAZMP-R/001 - 13.08.2014