

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Accolate 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg zafirlukasta.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 45 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako 'Accolate 20' na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Accolate je indicirano pri odraslih in otrocih, starih 12 let in več, za preprečevanje in kronično zdravljenje astme.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Accolate se uporablja za preprečevanje poslabšanj astme, zato ga mora bolnik jemati brez prekinitev.

Odmerjanje

Priporočen začetni odmerek je 20 mg dvakrat na dan. Vzdrževalni odmerek je običajno 20 mg dvakrat na dan. Povečanje odmerka, titracija do največjega odmerka 40 mg dvakrat na dan, lahko prinese dodatno korist. Največjega odmerka se ne sme prekoračiti, ker so večji odmerki lahko povezani s hepatotoksičnostjo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih (starejši od 65 let) je očistek zafirlukasta zmanjšan, tako da sta C_{max} in AUC približno dvakrat večja kot pri mlajših odraslih osebah. Vendar pa pri starejših bolnikih niso opazili kopičenja zafirlukasta. V kliničnih preskušanjih na starejših bolnikih, ki so prejeli odmerek 20 mg dvakrat na dan, niso opazili povečanja celokupne pojavnosti neželenih učinkov ali prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Zdravljenje je treba začeti z 20 mg dvakrat na dan in ga prilagoditi glede na klinični odziv bolnika.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic so izkušnje z uporabo zdravila Accolate omejene, zaradi česar ni mogoče podati jasnega priporočila glede odmerjanja. Zdravilo Accolate je pri teh bolnikih potrebno uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 12 let in več, je odmerjanje enako kot pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Accolate pri otrocih pod 12 let ni priporočljiva.

Način uporabe

Hrana lahko zmanjša biološko uporabnost zafirlukasta, zato bolniki zdravila Accolate ne smejo jemati ob obrokih. Vsako tableto je potrebno zaužiti celo z nekaj vode.

4.3 Kontraindikacije

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

Zdravilo Accolate je kontraindicirano pri bolnikih z okvaro jeter, vključno s cirozo jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Za uspešno zdravljenje je treba zdravilo Accolate jemati redno, tudi v obdobjih brez simptomov. Zdravljenje z zdravilom Accolate običajno nadaljujemo tudi med akutnim poslabšanjem astme.

Tako kot inhalacijski steroidi in kromoni (dinatrijev kromoglikat, natrijev nedokromilat), tudi zdravilo Accolate ni namenjeno odpravi bronhospazma pri akutnih poslabšanjih astme.

Zdravila Accolate niso preskušali pri zdravljenju nestabilne astme. Zdravljenja z inhalacijskimi ali peroralnimi kortikosteroidi ne smemo nenadoma prekiniti, po pričetku zdravljenja z zdravilom Accolate.

Eozinofilija, vključno s Churg-Straussovimi sindromom

Redko se lahko bolnikom z astmo med uporabo antilevkotrienskih zdravil (vključno z zdravilom Accolate) pojavijo sistemska eozinofilija, eozinofilna pljučnica ali klinični znaki sistemskega vaskulitisa, skladni s Churg-Straussovimi sindromom. Prizadenejo lahko različne organske sisteme in obsegajo vaskulitičen izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, zaplete na srcu ali nevropatijo. Ti učinki so bili po navadi, ne pa vedno, povezani z zmanjšanjem in/ali prenehanjem uporabe steroidnih zdravil. Možnosti, da bi bili antagonisti levkotrienskih receptorjev (vključno z zdravilom Accolate) povezani s pojavom Churg-Straussovega sindroma, ni mogoče niti izključiti niti potrditi. Če se pri bolniku začne razvijati eozinofilno stanje ali se pojavijo znaki bolezni Churg-Straussovega sindroma, moramo zdravljenje z zdravilom Accolate prekiniti. Ponovna uporaba zdravila in ponovni začetek zdravljenja se ne sme izvesti.

Učinki na jetra

Med zdravljenjem z zdravilom Accolate lahko pride do povečanja serumskih transaminaz. Povečanje je običajno asimptomatsko in prehodno, vendar pa je lahko tudi zgodnji znak hepatotoksičnosti. V zelo redkih primerih je povečanje povezano z resnejšimi hepatocelularnimi poškodbami, fulminantnim hepatitisom in odpovedjo jeter, ki se v nekaterih primerih lahko končajo s smrtjo. V izredno redkih primerih so o fulminantnem hepatitisu in odpovedi jeter poročali pri bolnikih, ki predhodno niso imeli kliničnih znakov ali simptomov, ki bi kazali na motnje v delovanju jeter. Zelo redko poročajo o primerih fulminantnega hepatitisa in odpovedi jeter pri bolnikih, ki prej niso kazali simptomov slabega delovanja jeter (glejte poglavje 4.8).

Vrednosti serumskih transaminaz je potrebno določati na začetku in nato redno v času zdravljenja z zdravilom Accolate. Redno določanje vrednosti serumskih transaminaz ne preprečuje pojava resnih poškodb jeter, vendar pa v splošnem velja, da zgodnje odkrivanje poškodb, ki jih povzročijo zdravila, ter nato takojšnja prekinitev zdravljenja s tem zdravilom, poveča verjetnost okrevanja. Če se pojavijo klinični simptomi ali znaki, ki kažejo na motnje v delovanju jeter (npr. anoreksija, slabost, bruhanje, bolečina v zgornji desni četrtini trebuha, utrujenost, letargija, simptomi, podobni gripi, povečana jetra, pruritus in zlatenica), je treba zdravljenje z zdravilom Accolate prekiniti. Takoj je treba izmeriti raven serumskih transaminaz, še posebno ALT, in bolnika v skladu s tem tudi obravnavati. Bolniki, pri katerih smo prekinili zdravljenje z zdravilom Accolate zaradi hepatotoksičnosti, ki ni bila posledica drugih vzrokov, ne smejo biti ponovno izpostavljeni zdravilu Accolate.

Intoleranca za glukozo

Zdravilo Accolate vsebuje 45 mg laktoze monohidrat v vsaki tableti. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Accolate lahko uporabljamo skupaj z drugimi zdravili, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje astme in alergije. Zdravilo Accolate so že uporabljali skupaj z inhalacijskimi steroidi, inhalacijskimi ali peroralnimi bronhodilatatorji, antibiotiki in antihistaminiki, ne da bi se ob tem pojavile neželene interakcije.

Zdravilo Accolate lahko uporabljamo skupaj s peroralnimi kontraceptivi, ne da bi se pojavile neželene interakcije. Pri sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino lahko pride do povečanja plazemskih koncentracij zafirlukasta za približno 45 %, vendar pa ni verjetno, da bi bilo to povečanje koncentracije povezano s klinično pomembnimi učinki.

Sočasno zdravljenje z eritromicinom zmanjša plazemske koncentracije zafirlukasta za približno 40 %.

V kliničnih preskušanjih je pri sočasnem zdravljenju s teofilinom prišlo do približno 30 % zmanjšanja plazemske koncentracije zafirlukasta, medtem ko se plazemska koncentracija teofilina ni spremenila. Vendar pa so v postmarketinških raziskavah poročali tudi o redkih primerih bolnikov, ki so imeli ob sočasnem zdravljenju z zdravilom Accolate povišane koncentracije teofilina.

Pri sočasnem zdravljenju s terfenadinom je prišlo do 54 % zmanjšanja AUC zafirlukasta, medtem ko so bile plazemske koncentracije terfenadina nespremenjene.

Pri sočasnem zdravljenju z varfarinom se maksimalni protrombinski čas lahko podaljša za približno 35 %. Med sočasno uporabo zdravila Accolate in varfarina je priporočljivo skrbno spremljanje protrombinskega časa. Interakcija je verjetno posledica zaviralnega delovanja zafirlukasta na izoenzimski sistem citokroma P450 2C9.

Sočasno zdravljenje s flukonazolom, ki je zmerni zaviralec CYP2C9, je povzročilo zvišanje plazemskih koncentracij zafirlukasta za približno 60 %. Kliničen pomen te interakcije je neznan.

Sočasno zdravljenje z itraconazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4, ni povzročilo sprememb v plazemski koncentraciji zafirlukasta.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri študijah na živalih kaže, da zafirlukast ne deluje teratogeno ali selektivno toksično na zarodek. Vendar pa varnost uporabe zdravila Accolate med nosečnostjo ni bila ugotovljena. Med nosečnostjo je treba oceniti možna tveganja in koristi nadaljnega zdravljenja in uporabljati zdravilo Accolate le, kadar je nujno potrebno.

Dojenje

Zafirlukast se izloča v materino mleko. Zdravilo Accolate ne smejo uporabljati doječe matere.

Plodnost

V študijah na živalih zafirlukast ni imel vidnega vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Accolate nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zdravilom Accolate, so navedeni v preglednici 1. Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost: 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 ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki zdravila po pogostnosti in organskih sistemih: odrasli in otroci (stari 12 let ali več)

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				motnje strjevanja krvi ¹	agranulocitoza ^{1,2}
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	angioedem ¹	
Psihiatrične motnje			nespečnost ¹ , nočne more		
Bolezni živčevja		glavobol	hipestezija/ parestezije, omotica		
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, driska in bolečine v			

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
		trebuhu			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje transaminaz	hiperbilirubinemija	hepatitis	fulminantni hepatitis ² , odpoved jeter ²
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj ¹	urtikarija ¹ , srbenje ¹ .	mehurji ¹	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	artralgija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			edemi ¹ , splošno slabo počutje ¹		
Poškodbe, zastrupitve in proceduralni zapleti:				podplutbe ¹	

¹ Ti učinki so po prenehanju zdravljenja po navadi minili.

² Pogostnost temelji na postmarketinških podatkih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Učinki na jetra: V kliničnih preskušanjih zdravila Accolate so opazili zvišanje transaminaz v serumu. Spremembe so minile med nadaljevanjem zdravljenja ali njegovem prenehanju. V redkih primerih se je profil transaminaz skladal z medikamentoznim hepatitisom, ki je minil po prenehanju zdravljenja z zdravilom Accolate.

Prav tako se je med uporabo zdravila Accolate pojavila hiperbilirubinemija brez zvišanih vrednosti testov delovanja jeter.

Med postmarketinškim obdobjem so bili v povezavi z uporabo zdravila Accolate opisani redki primeri simptomatskega hepatitisa (s hiperbilirubinemijo ali brez nje). Po navadi so minili po prenehanju zdravljenja z zdravilom Accolate. Velika večina teh primerov je bila opisana pri ženskah (glejte poglavje 4.4).

Okužbe: V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so opazili večjo incidenco okužb pri starejših bolnikih, ki so dobivali zdravilo Accolate. Okužbe so bile po navadi blage, prizadele so predvsem dihala in niso zahtevale prenehanja zdravljenja z zdravilom Accolate.

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Prejeta so bila poročila o primerih prevelikega odmerjanja z zdravilom Accolate.

Simptomi

V poročilih s prekoračenim odmerkom zdravila Accolate ni bilo opaženih značilno pomembnih simptomov.

Ukrepanje

Za odstranitev čezmerne količine zdravila je lahko koristno izpiranje želodca in/ali uporaba oglja. Zdravljenje naj bo podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti levkotrienskih receptorjev, oznaka ATC: R03DC01

Mehanizem delovanja

Nastajanje levkotrienov (LT) in zasedanje njihovih receptorjev je povezano s patofiziologijo astme. Levkotrieni vplivajo na krčenje gladkih mišic, nastanek edema dihalnih poti in na spremembo aktivnosti celic, ki sodelujejo v procesu vnetja, vključno s prehajanjem eozinofilcev v pljuča. Ti učinki prispevajo k znakom in simptomom astme in so z njimi tudi povezani. Zdravilo Accolate deluje kot protivnetno zdravilo, ki zmanjšuje učinke provnetnih mediatorjev.

Zdravilo Accolate je visokoselektiven in močan peroralni kompetitivni antagonist peptidnih levkotrienov LTC₄, LTD₄ in LTE₄, ki so sestavina počasi delujočih snovi anafilakse. In vitro študije so pokazale, da v gladkih mišicah dihalnih poti človeka zdravilo Accolate v enaki meri deluje antagonistično na kontraktilno aktivnost vseh treh levkotrienskih peptidov (levkotrien C₄, D₄ in E₄). Študije na živalih so pokazale, da je zdravilo Accolate učinkovit pri preprečevanju povečanja prepustnosti žilja, ki jo povzročajo peptidni levkotrieni, in ki vodi v nastanek edema dihalnih poti, ter pri zaviranju prehajanja eozinofilcev v dihalne poti, kar je prav tako posledica delovanja peptidnih levkotrienov.

Specifičnost delovanja zdravila Accolate so dokazali v kliničnih preskušanjih in se kaže v tem, da deluje le na levkotrienske receptorje, ne pa tudi na prostaglandinske, tromboksanske, holinergične in histaminske receptorje.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih preskušanjih so pokazali, da ima zdravilo Accolate protivnetno delovanje. Po petdnevem jemanju zdravila Accolate pride v dihalnih poteh do zmanjšanja celičnih in neceličnih komponent vnetja, ki ga povzroči stik z antigenom. V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, v katerem je segmentni bronhoprovokaciji z alergenom v 48 urah sledila bronhoalveolarna lavaža, je zafirlukast

zmanjšal povečanje števila bazofilcev, limfocitov in količine histamina ter zmanjšal spodbujeno nastajanje superoksida v alveolarnih makrofagih. Zdravilo Accolate oslabi povečanje bronhialne hiperodzivnosti, ki je posledica inhalacije alergena, ter zmanjša bronhokonstrikcijo, ki jo inducira trombocitni aktivirajoči dejavnik.

Poleg tega se je med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Accolate v odmerkih po 20 mg dvakrat na dan zmanjšala občutljivost za metaholin. V kliničnih preskušanjih, kjer so preučevali kronično zdravljenje z zdravilom Accolate, je bila izmerjena pljučna funkcija pri najnižjih plazemskih koncentracijah zdravila boljša kakor na začetku zdravljenja ter v skladu z vztrajnim zmanjševanjem obstrukcije, ki je posledica delovanja komponent vnetja.

Zdravilo Accolate v odvisnosti od odmerka zavira bronhokonstrikcijo, ki jo povzroča vdihani levkotrien D₄. Bolniki z astmo so približno 10-krat bolj občutljivi za bronhokonstriktorsko delovanje vdihanega levkotriena D₄. Po enkratnem peroralnem odmerku zdravila Accolate lahko bolnik z astmo vdiha 100-krat več levkotriena D₄, učinkovito zaščito zdravila zagotavlja še po 12 in 24 urah.

Zdravilo Accolate zavira bronhokonstrikcijo, ki jo povzročajo različni dejavniki, kot so žveplov dioksid, telesni napor in mrzel zrak. Zdravilo Accolate oslabi zgodnjo in pozno fazo vnetne reakcije, ki jo povzročajo različni antigeni, kot so trave, mačji prhljaj, grint ali mešani antigeni. Pri nekaterih bolnikih zdravilo Accolate popolnoma prepreči pojav poslabšanj astme, ki jo povzročata telesni napor in alergeni.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih z astmo, pri katerih se ne doseže ustreznega nadzora bolezni z uporabo agonistov receptorjev beta (jemanje po potrebi), je zdravilo Accolate indicirano kot prva linija vzdrževalne terapije. Pri simptomatskih bolnikih zdravilo Accolate ublaži simptome astme (zmanjša pojavljanje dnevnih in nočnih simptomov astme), izboljša pljučno funkcijo, zmanjša potrebo po sočasnem zdravljenju z agonisti receptorjev beta in pogostnost pojavljanja poslabšanj astme. Podobne ugodne učinke so opazili tudi pri bolnikih s hujšo obliko astme, ki so prejeli velike odmerke inhalacijskih steroidov.

V kliničnih študijah so ugotovili pomemben učinek prvega odmerka na začetno vrednost bronhomotoričnega tonusa, ki se je pojavil v dveh urah po odmerku, še preden so bile dosežene največje plazemske koncentracije. Simptomi astme so se začeli izboljševati v prvem tednu zdravljenja z zdravilom Accolate, pogosto pa že v prvih nekaj dneh.

Zdravilo Accolate bolniki jemljejo peroralno dvakrat na dan, kar je lahko posebna prednost pri bolnikih, ki imajo težave s complianco ali težave pri uporabi zdravil v obliki inhalatorjev v vzdrževalni terapiji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zafirlukast doseže največje plazemske koncentracije približno tri ure po peroralnem odmerku zdravila Accolate.

Pri jemanju zdravila Accolate dvakrat na dan (30 - 80 mg/dvakrat na dan) je bilo kopičenje zafirlukasta v plazmi majhno (pod mejo zaznavnosti do 2,9-kratnih vrednosti, izmerjenih po prvem odmerku; srednja vrednost 1,45; mediana 1,27).

Pri mladostnikih in odraslih bolnikih z astmo je bila farmakokinetika zafirlukasta podobna kakor pri zdravih odraslih moških. Po prilagoditvi podatkov telesni masi ni med moškimi in ženskami pomembnih razlik v farmakokinetiki zafirlukasta.

Uporaba zdravila Accolate skupaj s hrano poveča variabilnost biološke uporabnosti zafirlukasta in jo pri večini bolnikov (75 %) zmanjša. Čisto zmanjšanje je približno 40 %.

Porazdelitev

V koncentracijskem območju od 0,25 do 4,0 mikrogramov/ml se zafirlukast pri človeku približno v 99 % veže na plazemske proteine, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Zafirlukast se presnavlja v velikem obsegu. V 10 % odmerka, ki se izloči s sečem, so našli štiri presnovke, samega zafirlukasta pa v seču niso zaznali. Poleg zafirlukasta so tri od teh presnovkov našli tudi v človeški plazmi, ki pa so v standardnem in vitro testu aktivnosti pokazali vsaj 90-krat manjšo učinkovitost kakor zafirlukast.

Izločanje

Končna biološka razpolovna doba zafirlukasta je 10 ur. Po vnosu radioaktivno označenega odmerka zafirlukasta se je približno 10 % odmerka izločilo s sečem, 89 % pa z blatom.

Linearnost/nelinearnost

Plazemske koncentracije zafirlukasta v stanju dinamičnega ravnovesja so bile sorazmerne z odmerkom in jih je bilo mogoče predvideti na osnovi farmakokinetičnih podatkov po enkratnem odmerku.

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših osebah in pri bolnikih s stabilno alkoholno cirozo sta v primerjavi z zdravimi osebami pri enakih odmerkih zdravila Accolate C_{max} in AUC dvakrat večja.

Med bolniki z okvaro ledvic in zdravimi osebami ni pomembnih razlik v farmakokinetiki zafirlukasta.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah, miših in psih so po vnosu večkratnih odmerkov, večjih od 40 mg/kg/dan v obdobju 12 mesecev, opazili povečanje jeter, ki je bilo povezano z degenerativnimi/maščobnimi spremembami ali odlaganjem glikogena. Pri psih so v različnih tkivih opazili histiocitne agregate.

Pri mišjih samcih, ki so prejeli 300 mg/kg zafirlukasta na dan, se je v primerjavi s kontrolnimi živalmi povečala pogostnost hepatocelularnega adenoma. Pri podganah, ki so prejemale 2000 mg/kg zafirlukasta na dan, se je v primerjavi s kontrolnimi živalmi povečala pogostnost papiloma sečnega mehurja. Zafirlukast v okviru uporabljenih testov ni imel mutagenih učinkov. Pri človeku klinični pomen opisanih učinkov pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Accolate ni znan.

V študijah na živalih zafirlukast ni imel učinka na potomce pri podganjih samicah, ki so v času laktacije prejemale zdravilo, vendar pa so pri podganah in psih v neonatalnem/juvenilnem obdobju opazili posebno občutljivost za neželene učinke zafirlukasta, vključno z maščobno nekrozo. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan. Doječe matere zafirlukasta ne smejo jemati.

V predkliničnih študijah ni bilo drugih pomembnih izsledkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premrežen natrijev karmeloizat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

mikrokristalna celuloza (E 460)
povidon

Filmska obloga tablete

titanov dioksid (E 171)
hipromeloza (E 464)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminijevega laminata/folije
Velikost pakiranja s 56 filmsko obloženimi tabletami (4 x 14 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca UK Limited
2 Kindgdom Street
London, W2 6BD
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/00/00106/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 06. 2000
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 06. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.03.2015