

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Casodex 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg bikalutamida.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 183 mg laktoze monohidrata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z logotipom na eni strani in vtisnjeno jakostjo na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Casodex 150 mg je indicirano bodisi kot monoterapija ali kot adjuvantna terapija poleg radikalne prostatektomije ali radioterapije pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate z visokim tveganjem za napredovanje bolezni (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Casodex 150 mg je indicirano za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim rakom prostate, brez zasevkov, kadar zdravljenje z operativno kastracijo ali drugim medicinskim posegom ni primerno ali ni sprejemljivo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški, tudi starejši: ena tableta po 150 mg enkrat na dan.

Zdravilo Casodex 150 mg je potrebno jemati nepretrgoma.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic: pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka.

Okvara jeter: pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerjanja ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter lahko pride do povečanega kopičenja zdravila (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo Casodex je kontraindicirano pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Casodex 150 mg ne smejo prejemati bolniki, pri katerih se je predhodno že pokazala preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Casodex 150 mg je kontraindicirano pri ženskah in otrocih (glejte poglavje 4.6).

Sočasno dajanje terfenadina, astemizola ali cisaprida z zdravilom Casodex je kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uvedbo zdravljenja mora neposredno nadzorovati zdravnik specialist.

Bikalutamid se obsežno presnavlja v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko pri bolnikih s hudo okvaro jeter upočasnijo njegovo izločanje, kar bi lahko povečalo kopičenje zdravila. Zato je zdravilo Casodex 150 mg pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter potrebno uporabljati s previdnostjo.

Zaradi možnih sprememb jeter je treba presoditi o potrebnih občasnih preiskavah delovanja jeter. Spremembe delovanja jeter se večinoma pojavljajo v prvih šestih mesecih zdravljenja z zdravilom Casodex.

Hude jetrne spremembe in odpoved jeter so med zdravljenjem z zdravilom Casodex 150 mg redko zasledili, poročali so tudi o smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo hude spremembe, je treba zdravljenje z zdravilom Casodex 150 mg ukiniti.

Pri bolnikih, ki imajo objektivno dokazano napredovanje boleznih skupaj s povečanim PSA, je potrebno razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Casodex.

Bikalutamid dokazano zavira citokrom P450 (CYP 3A4), zato je potrebna previdnost pri sočasnem dajanju z zdravili, ki se pretežno presnavljajo s CYP 3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

V redkih primerih so bile pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Casodex 150 mg, opisane fotosenzitivne reakcije. Bolnikom je treba naročiti, naj se med zdravljenjem z zdravilom Casodex 150 mg izogibajo pretiranemu neposrednemu izpostavljanju sončni svetlobi ali UV-svetlobi; v poštev pride uporaba zaščitnih sredstev za sončenje. Če je fotosenzitivna reakcija trdovratnejša in/ali huda, je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT.

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali s prisotnimi dejavniki tveganja za tako podaljšanje in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povzročajo podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5), naj zdravnik pred uvedbo zdravila Casodex 150 mg oceni razmerje med koristjo in tveganjem uporabe zdravila, pri čemer naj upošteva tudi možnost razvoja aritmije tipa *torsade de pointes*.

Antiandrogeno zdravljenje lahko povzroči morfološke spremembe pri spermatozoidih. Kljub temu, da učinka bikalutamida na morfologijo sperme niso preučevali in o takih spremembah pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Casodex niso poročali, bi morali bolniki in /ali njihovi partnerji uporabljati ustrezno kontracepcijo med in še 130 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Casodex.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zdravilo Casodex so poročali o okrepljenih antikoagulacijskih učinkih kumarina, ki ima lahko za posledico povečanje protrombinskega časa (Prothrombine Time – PT) in mednarodno umerjenega razmerja (International Normalised Ratio – INR). Nekatere primere so povezali s povečanim tveganjem za krvavitve. Svetuje se skrbno spremljanje PT/INR in razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da je R-bikalutamid zaviralec CYP 3A4 s šibkejšim zaviralnim učinkom na aktivnost CYP 2C9, 2C19 in 2D6. Kljub temu, da klinične študije, v katerih so uporabili antipirin kot označevalec aktivnosti citokroma P450 (CYP), niso pokazale na možnost medsebojnega delovanja z zdravilom Casodex, je bila po 28-dnevnem sočasnem dajanju zdravila Casodex in midazolama, srednja vrednost izpostavljenosti midazolama (AUC) povečana do 80 %. Tak porast je lahko pomemben pri zdravilih, ki imajo ozek terapevtski indeks. Zato je sočasna uporaba terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirana, pazljivost pa je potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravila Casodex in učinkovin kot so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalčkov (glejte poglavje 4.3). Pri teh zdravilih je potrebno zmanjšati odmerek, zlasti če se njihov učinek poveča ali se pojavijo neželeni učinki. Ob uvajanju in prenehanju zdravljenja z zdravilom Casodex je pri bolnikih, ki istočasno prejemajo ciklosporin, priporočljivo skrbno nadzorovati plazemske koncentracije in klinično stanje.

Previdnost je potrebna, kadar predpisujemo zdravilo Casodex hkrati z drugimi zdravili, ki zavirajo oksidacijo zdravil, npr. cimetidinom in ketokonazolom. Teoretično bi se lahko pri hkratnem jemanju tovrstnih zdravil povečala plazemska koncentracija bikalutamida, kar bi teoretično lahko privedlo do povečanja neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovih vezavnih mest na beljakovinah. Ob sočasnem dajanju z zdravilom Casodex so poročali o povečanju učinkov varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov. Če predpišemo zdravilo Casodex 150 mg bolnikom, ki se že zdravijo s kumarinskimi antikoagulantmi, je priporočljivo skrbno nadzorovati PT/INR in razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka antikoagulant (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ker zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT, je treba skrbno pretehtati uporabo zdravila Casodex 150 mg sočasno z zdravili, za katere je ugotovljeno, da povzročajo podaljšanje intervala QT, oziroma z zdravili, ki lahko sprožijo aritmijo tipa *torsade de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin in dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid in ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki in druga zdravila (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Casodex je kontraindicirano za zdravljenje žensk in ga nosečnice ne smejo prejemati.

Dojenje

Zdravilo Casodex je kontraindicirano med dojenjem.

Plodnost

V študijah na živalih so opazili reverzibilno okvaro plodnosti pri samcih (glejte poglavje 5.3). Pri moških je treba predpostaviti pojav obdobja zmanjšane plodnosti ali neplodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Malo verjetno je, da bi zdravilo Casodex poslabšalo bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Opozoriti pa je treba, da se občasno lahko pojavi zaspanost. Bolniki, ki se jim to zgodi, morajo biti previdni.

4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so neželeni učinki opredeljeni takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 1 Pogostnost neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost, angioedem, urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	zmanjšanje libida, depresija
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, zaspanost
Srčne bolezni	neznana pogostnost	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	pogosti	valovi vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijska bolezen pljuč, poročali so o smrtnih primerih
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtje, dispepsija, flatulenca, navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatotoksičnost, zlatenica, zvišanje transaminaz ^a
	redki	odpoved jeter ^b , poročali so o smrtnih primerih
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj
	pogosti	alopecija, hirsutizem/ponovna rast las/dlak, suha koža, srbenje
	redki	fotosenzitivne reakcije
Bolezni sečil	pogosti	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	ginekomastija in občutljivost prsi ^c
	pogosti	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija
	pogosti	bolečina v prsih, edemi
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase

a Jetrne spremembe so redko hude in so bile pogosto prehodne; minile ali izboljšale so se med nadaljevanjem zdravljenja ali po njegovi prekinitvi.

b V redkih primerih se je med zdravljenjem z bikalutamidom pojavila odpoved jeter, toda vzročne povezanosti niso z gotovostjo ugotovili. V poštevek pridejo redne kontrole delovanja jeter (glejte tudi poglavje 4.4).

c Večini bolnikov, ki dobivajo 150 mg bikalutamida v monoterapiji, se pojavi ginekomastija in/ali bolečine v prsih. V študijah so bili ti simptomi hudi pri do 5 % bolnikov. Zgodi se lahko, da ginekomastija po prenehanju zdravljenja ne mine sama od sebe, še zlasti po dolgotrajnem zdravljenju.

Povečanje PT/INR: med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so poročali o medsebojnem delovanju kumarinskih antikoagulantov z zdravilom Casodex (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri človeku ni. Specifičnega antidota ni. Zdravljenje je simptomatsko. Dializa predvidoma ne pomaga, ker se zdravilo Casodex 150 mg obsežno veže na beljakovine in se s sečem ne izloča v nespremenjeni obliki. Indicirano je splošno podporno zdravljenje ob pogostem nadzoru osnovnih življenjskih funkcij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB03

Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen brez drugih endokrinih učinkov. Veže se na androgene receptorje, ne da bi aktiviral gensko ekspresijo, in tako zavira androgeni dražljaj. Posledica tega zaviranja je regresija tumorjev prostate. Prenehanje jemanja zdravila Casodex lahko pri določenih bolnikih klinično povzroči 'antiandrogen odtegnitveni sindrom'.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Casodex (bikalutamid) 150 mg je bilo preučevano kot terapija za bolnike z lokaliziranim (T1-T2, N0 ali NX, M0) ali lokalno napredovalim (T3-T4, katerikoli N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatskim rakom prostate v kombinirani analizi treh s placebom kontroliranih, dvojno slepih študij pri 8113 bolnikih. Zdravilo Casodex je bilo uporabljeno kot takojšnja hormonska terapija ali kot adjuvantna terapija poleg radikalne prostatektomije ali radioterapije (v prvi vrsti z zunanjim obsevanjem). Po mediano 9,7 leta spremljanja se je objektivno napredovanje bolezni pojavilo pri 36,6 % vseh bolnikov, ki so dobivali zdravilo Casodex, in pri 38,17 % vseh bolnikov, ki so dobivali placebo.

Tveganje za objektivno napredovanje bolezni se je zmanjšalo v večini skupin bolnikov, a najočitneje pri bolnikih z največjim tveganjem za napredovanje bolezni. Zato se lahko zdravniki odločijo, da je optimalna medicinska strategija pri bolniku z majhnim tveganjem za napredovanje bolezni (zlasti v adjuvantnih okoliščinah po radikalni prostatektomiji) odložitev hormonskega zdravljenja, dokler se ne pojavijo znaki napredovanja bolezni.

Po mediano 9,7 leta spremljanja ni bilo razlik v celotnem preživetju; umrljivost je bila 31,4 % (RO = 1,01; 95 % IZ: 0,94-1,09). Vendar so eksplorativne analize podskupin pokazale nekatere trende.

Podatki o preživetju brez napredovanja in celotnem preživetju v daljšem časovnem obdobju, ki temelji na Kaplan-Meierovi oceni za bolnike z lokalno napredovalo boleznijo so povzeti v naslednjih dveh preglednicah:

Preglednica 2 Delež bolnikov z lokalno napredovalo boleznijo in napredovanjem bolezni skozi čas po terapevtski podskupini

Analizirana populacija	Krak zdravljenja	Dogodki (%) pri 3 letih	Dogodki (%) pri 5 letih	Dogodki (%) pri 7 letih	Dogodki (%) pri 10 letih
Nadzorovano opazovanje (n=657)	Casodex 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Radioterapija (n=305)	Casodex 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Casodex 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Preglednica 3 Celotno preživetje pri lokalno napredovali bolezni po terapevtskih podskupinah

Analizirana populacija	Krak zdravljenja	Dogodki (%) pri 3 letih	Dogodki (%) pri 5 letih	Dogodki (%) pri 7 letih	Dogodki (%) pri 10 letih
Nadzorovano opazovanje (n=657)	Casodex 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Radioterapija (n=305)	Casodex 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Casodex 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, ki so dobivali samo zdravilo Casodex, ni bilo bistvenih razlik pri preživetju brez napredovanja. Značilne razlike v celotnem preživetju niso ugotovili pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, ki so prejeli zdravilo Casodex kot adjuvantno zdravljenje po radioterapiji (razmerje ogroženosti = 0,98, 95 % IZ: 0,80-1,20) ali radikalni prostatektomiji (razmerje ogroženosti = 1,03, 95 % IZ: 0,85-1,25). Pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, ki bi sicer bili pod nadzorovanim opazovanjem, je obstajal trend h krajšemu preživetju v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo (RO = 1,15; 95 % IZ: 1,00 – 1,32). Glede na to je profil koristi in tveganj uporabe zdravila Casodex pri bolnikih z lokalizirano boleznijo ocenjen kot neugoden.

Kombinirana analiza dveh študij pri 480 predhodno nezdravljenih bolnikih z rakom prostate brez zasevkov (M0), v katerih je bila skupna smrtnost 56 % in po mediano 6,3 leta spremljanja, je pokazala, da med zdravljenjem z zdravilom Casodex in kastracijo ni pomembne razlike glede preživetja (koeficient tveganja, RO = 1,05 [interval zaupanja, IZ = 0,81-1,36]), vendar pa enakovrednosti obeh načinov zdravljenja ni možno statistično potrditi.

Kombinirana analiza dveh študij pri 805 predhodno nezdravljenih bolnikih z rakom prostate z zasevki (M1), v katerih je bila skupna smrtnost 43 %, je pokazala, da je zdravljenje z zdravilom Casodex glede preživetja manj učinkovito kot kastracija (koeficient tveganja, RO = 1,3; [interval zaupanja, IZ = 1,04-1,65]), z razliko v pričakovanem srednjem preživetju 42 dni (6 tednov).

Zdravilo Casodex 150 mg je racemat, katerega antiandrogeno delovanje je skoraj izključno omejeno na (R)-enantiomer.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bikalutamid se po peroralnem jemanju dobro absorbira. Ni podatkov, ki bi kazali na klinično pomemben vpliv hrane na njegovo biološko uporabnost.

Porazdelitev in biotransformacija

Bikalutamid se obsežno veže na beljakovine (racemat 96 %, (R)-enantiomer > 99 %) in obsežno presnavlja (z oksidacijo in glukoronidacijo). Presnovki se izločajo preko ledvic in žolča v približno enakem razmerju.

Pri vsakodnevem jemanju zdravila Casodex 150 mg se (R)-enantiomer zaradi dolge razpolovne dobe približno desetkratno kopiči v plazmi.

Pri vsakodnevem jemanju zdravila Casodex 150 mg so plazemske koncentracije (R)-enantiomera v ravnovesnem stanju približno 22 µg/ml. V ravnovesnem stanju zavzema pretežno aktivni (R)-enantiomer 99 % skupne količine enantiomerov v obtoku.

Klinične študije so pokazale, da je srednja koncentracija R-bikalutamida v spermi moških, ki se zdravijo z zdravilom Casodex 150 mg 4,9 µg/ml. Količina R-bikalutamida, s katero bi med spolnim občevanjem lahko prišla v stik ženska partnerica je nizka, približno 0,3 µg/ml. To je pod mejo, ki povzroča spremembe na potomcih laboratorijskih živali.

Izločanje

(S)-enantiomer se v primerjavi z (R)-enantiomerom hitro izloča. Pri slednjem je razpolovna doba izločanja iz plazme približno 1 teden.

Posebne skupine bolnikov

Na farmakokinetiko (R)-enantiomera ne vplivajo starost, okvara ledvic in blaga do zmerna okvara jeter. Podatki kažejo, da se pri bolnikih s hudo okvaro jeter (R)-enantiomer počasneje izloča iz plazme.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bikalutamid deluje pri živalih kot močan antiandrogen in induktor oksidaznih encimov, ki imajo mešano delovanje. Spremembe na tarčnih organih, vključno z indukcijo tumorjev pri živalih (Leydigovih celic, ščitnice, jeter), so posledica tega delovanja. Pri človeku niso zasledili encimske indukcije. Atrofija semenskih cevk je pričakovani učinek antiandrogenov kot skupine in so jo opazili pri vseh raziskovanih živalskih vrstah. Atrofija mod je izginila 4 mesece po končanem odmerjanju v 6-mesečni študiji pri podganah (pri odmerkih približno 0,6-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 150 mg). Atrofija mod ni izginila 24 tednov po končanem odmerjanju v 12-mesečni študiji pri podganah (pri odmerkih približno 0,9-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 150 mg). Po 12-mesečni študiji pri ponavljajočih se odmerkih pri psih (pri odmerkih približno 3-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 150 mg) je bila pojavnost atrofije mod po koncu 6-mesečnega obdobja po dajanju zdravila enaka pri psih, ki so prejeli zdravilo Casodex in pri kontrolni skupini psov. V študiji plodnosti (pri odmerkih približno 0,6-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 150 mg) so imeli samci podgan podaljšan čas do uspešne paritve takoj po 11-tedenskem odmerjanju; povrnitev v normalno stanje je bilo opaženo po 7 tednih brez odmerjanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat

magnezijev stearat (E470b)

povidon
natrijev karboksimetilškrob

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
makrogol 300
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z dvema pretisnima omotoma iz PVC/aluminija, ki vsebujeta 14 tablet, skupaj 28 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/96/00346/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 6. 1996
Datum zadnjega podaljšanja: 6. 11. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31. 8. 2021