

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bikalutamid Lek 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg bikalutamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 190,63 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla filmsko obložena tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bikalutamid Lek 150 mg filmsko obložene tablete je namenjeno tako za samostojno kot za adjuvantno zdravljenje po radikalni prostatektomiji ali radioterapiji pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate in z visokim tveganjem za napredovanje bolezni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli moški, vključno s starejšimi: ena tableta (150 mg) enkrat na dan s hrano ali brez nje. Zdravilo Bikalutamid Lek 150 mg je treba jemati neprekinjeno najmanj 2 leti ali do napredovanja bolezni.

Bolniki z okvaro ledvic: pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Bolniki z okvaro jeter: pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter se lahko pojavi povečano kopičenje (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Bikalutamid je kontraindiciran za uporabo pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na bikalutamid ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba terfenadina, astemizola ali cisaprida z bikalutamidom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Bikalutamid je kontraindiciran pri ženskah in otrocih (glejte poglavje 4.6).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Začetek zdravljenja mora neposredno nadzorovati specialist.

Bikalutamid se v veliki meri presnovi v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko pri osebah s hudo okvaro jeter izloča počasneje, kar lahko poveča njegovo kopičenje. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je zato treba bikalutamid uporabljati previdno.

Zaradi možnih jetrnih sprememb je treba razmisliti o rednih preiskavah delovanja jeter. Spremembe v delovanju jeter se večinoma pojavijo v prvih 6 mesecih zdravljenja z bikalutamidom.

Hude jetrne spremembe in jetrne odpovedi so med zdravljenjem z bikalutamidom redko zasledili in poročali so tudi o smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo hude spremembe, je treba zdravljenje z bikalutamidom prekiniti.

Pri bolnikih, ki imajo objektivno dokazano napredovanje bolezni, vključno z zvišanjem PSA vrednosti, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bikalutamidom.

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

V redkih primerih so bile pri bolnikih, ki so jemali bikalutamid, opisane fotosenzitivne reakcije. Bolnikom je treba naročiti, naj se med zdravljenjem z bikalutamidom izogibajo pretiranemu neposrednemu izpostavljanju sončni svetlobi ali UV-svetlobi. V poštev pride uporaba zaščitnih sredstev za sončenje. V primerih, ko je fotosenzitivna reakcija trdovratna in/ali huda, je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT.

Pri bolnikih z anamnezo ali dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), mora zdravnik oceniti razmerje med tveganjem in koristjo, vključno z možnostjo *torsade de pointes* pred začetkom zdravljenja z bikalutamidom.

Antiandrogenero zdravljenje lahko povzroči morfološke spremembe spermijev. Čeprav vpliv bikalutamida na morfologijo spermijev še ni bil ovrednoten in poročil o tovrstnih spremembah pri bolnikih, ki so prejeli bikalutamid ni bilo, morajo bolniki in/ali njihovi partnerji upoštevati ustrezne kontracepcijske ukrepe med zdravljenjem in še 130 dni po zaključenem zdravljenju z bikalutamidom.

Stopnjevanje učinka kumarinskih antikoagulantov pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z bikalutamidom lahko vpliva na zvečanje protrombinskega časa (PČ) (*prothrombin time - PT*) in mednarodnega umeritvenega razmerja (*International Normalised Ratio – INR*). Nekateri od teh primerov so bili povezani s tveganjem za krvavitve. Skrbno spremljanje PČ/INR je zato priporočeno in morda bo potrebna prilagoditev odmerka antikoagulantov (glejte poglavje 4.5).

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da (R)-bikalutamid zavira CYP3A4, manj pa zavira CYP2C9, 2C19 in 2D6.

Klinične študije, v katerih so kot označevalec aktivnosti citokroma P450 (CYP) uporabili antipirin, sicer niso odkrile znakov medsebojnega delovanja z bikalutamidom, kljub temu se je povprečna izpostavljenost midazolamu (AUC) po 28-dnevni sočasni uporabi z bikalutamidom povečala do 80 %. Takšen porast bi lahko bil pomemben za zdravila z ozkim terapevtskim oknom. Zato je kontraindicirana sočasna uporaba s terfenadinom, astemizolom in cisapridom (glejte poglavje 4.3); med sočasno uporabo bikalutamida in spojin, kot so ciklosporin in antagonisti kalcijevih kanalčkov, pa je potrebna previdnost. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka teh zdravil, zlasti če se pojavijo močnejši ali neželeni učinki. Med uporabo ciklosporina je priporočljivo po uvedbi ali opustitvi zdravljenja z bikalutamidom skrbno spremljati koncentracijo ciklosporina v plazmi in bolnikovo klinično stanje.

Previdnost je potrebna pri predpisovanju bikalutamida z drugimi zdravili, ki lahko zavrejo oksidacijo zdravila, npr. s cimetidinom in ketokonazolom. Teoretično bi to lahko povečalo koncentracijo bikalutamida v plazmi, kar bi teoretično lahko povzročilo več neželenih učinkov.

Pri sočasni uporabi varfarina in ostalih kumarinskih antikoagulantov z bikalutamidom so poročali o povečanem učinku varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov. Pri bolnikih, ki prejemajo kumarinske antikoagulate, je zato priporočljivo skrbno spremljanje protrombinskega časa. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka antikoagulantov (glejte poglavje 4.4).

Ker lahko zdravljenje z deprivacijo androgenov podaljša interval QT, je treba previdno oceniti sočasno jemanje bikalutamida z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QT ali zdravili, ki lahko povzročijo *torsade de pointes*, kot so razred IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razred III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmična zdravila, metadon, moksifloksacin, antipsihotiki, itd. (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Bikalutamid je kontraindiciran pri ženskah in se ga ne sme dajati nosečnicam.

Dojenje

Bikalutamid je kontraindiciran v obdobju dojenja.

Plodnost

V študijah na živalih so opazili reverzibilno poslabšanje 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

Bikalutamid naj ne bi vplival na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Opozoriti je treba, da se občasno lahko pojavita omotičnost ali somnolenca. Bolniki, pri katerih se pojavijo tovrstni simptomi, morajo biti previdni.

4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so neželeni učinki opredeljeni na naslednji način:

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 pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1: Pogostnosti neželenih učinkov

Vrsta organskega sistema	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega	pogosti	anemija

sistema		
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost, angioedem, urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan tek
Psihiatrične motnje	pogosti	zmanjšan libido, depresija
Bolezni živčevja	pogosti	omotičnost, somnolenca
Srčne bolezni	neznana pogostnost	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	pogosti	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijska bolezen pljuč ¹ (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtje, dispepsija, flatulenca, navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatotoksičnost, zlatenica, zvišane vrednosti transaminaz ²
	redki	odpoved jeter ³ (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj
	pogosti	alopecija, hirsutizem/ ponovna rast dlak, suha koža ⁴ , srbenje
	redki	fotosenzitivna reakcija
Bolezni sečil	pogosti	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	ginekomastija in občutljivost dojk ⁵
	pogosti	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija
	pogosti	bolečine v prsnem košu, edemi
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase

¹ Naveden kot neželeni učinek glede na postmarketinške podatke. Frekvenca je bila določena glede na pogostnost poročenih neželenih dogodkov intersticijske pljučnice bolnikov, ki so prejeli 150 mg bikalutamida v randomiziranem obdobju zdravljenja v EPC študijah.

² Jetrne spremembe so redko hude in so bile ponavadi prehodne; minile ali izboljšale so se med nadaljevanjem zdravljenja ali po njegovi prekinitvi.

³ Naveden kot neželeni učinek glede na postmarketinške podatke. Frekvenca je bila določena glede na pogostnost poročenih neželenih dogodkov jetrne odpovedi pri bolnikih, ki so prejeli 150 mg bikalutamida v odprtih EPC študijah.

⁴ Zaradi uporabe terminološkega dogovora v EPC študiji so neželeni učinek "suha koža" označevali kot COSTART termin "izpuščaj". Za 150 mg odmerek bikalutamida ni ločenega opisa frekvence, posledično se pričakuje enaka pogostnost kot za 50 mg odmerek.

⁵ Pri večini bolnikov, ki prejemajo bikalutamid v odmerku 150 mg v monoterapiji, se pojavijo ginekomastija in/ali bolečine v dojkah. V študijah so bili ti simptomi opredeljeni kot resni pri do petih odstotkih bolnikov. Lahko se zgodi, da ginekomastija po prenehanju zdravljenja ne mine sama od sebe, še zlasti, če je bilo zdravljenje dolgotrajno.

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 neželem 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 mora biti simptomatsko. Bikalutamid je v veliki meri vezan na beljakovine in se nespremenjen ne pojavlja v urinu, zato dializa predvidoma ne koristi. Indicirana je splošna podporna oskrba, vključno s pogostim spremljanjem vitalnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni
ATC oznaka: L02BB03

Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroiden antiandrogen, ki nima drugih endokrinih učinkov. Veže se na androgenske receptorje, ne da bi aktiviral izražanje genov, in tako zavre androgenski dražljaj. Posledica tega zavrtja je nazadovanje tumorjev prostate. Klinično lahko prekinitvev bikalutamida v podskupini bolnikov povzroči antiandrogenski odtegnitveni sindrom.

Klinična učinkovitost in varnost

Bikalutamid v odmerku 150 mg so preučevali kot zdravilo za bolnike z lokalnim (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 dvojno slepih, s placebom primerjanih študij pri 8113 bolnikih, ki so prejeli bikalutamid v odmerku 150 mg kot takojšnje hormonsko zdravljenje ali kot adjuvantno zdravljenje po radikalni prostatektomiji ali radioterapiji (predvsem z zunanjim obsevanjem). V medianem času sledenja (7,4 leta) se je objektivno napredovanje bolezni pojavilo pri 27,4 % oziroma 30,7 % vseh bolnikov, ki so prejeli bikalutamid oziroma placebo.

Tveganje za objektivno napredovanje bolezni se je zmanjšalo v večini skupin bolnikov, najizraziteje pa pri bolnikih z najvišjo stopnjo tveganja za napredovanje bolezni. Zato se lahko zdravniki odločijo, da je optimalna strategija zdravljenja za bolnika z nizko stopnjo tveganja za napredovanje bolezni, zlasti pri adjuvantni terapiji po radikalni prostatektomiji, počakati s hormonskim zdravljenjem, dokler se ne pojavijo znaki napredovanja bolezni.

V medianem času sledenja (7,4 leta) niso opazili razlike v celokupnem preživetju, umrljivost je bila 22,9 % (razmerje tveganja=0,99; 95 % interval zaupanja 0,91 do 1,09). Vendar pa so bili v raziskovalnih analizah podskupin opaženi nekateri trendi.

Podatki o preživetju brez napredovanja bolezni in celokupnem preživetju za bolnike z lokalno napredovalo boleznijo so povzeti v naslednjih 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)	Bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Preglednica 3: Celokupno preživetje pri lokalno napredovali bolezni v 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)	Bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid 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 bikalutamid, ni bilo bistvenih razlik pri preživetju brez napredovanja. Značilne razlike v celotnem preživetju niso ugotovili pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, ki so prejeli bikalutamid 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 bikalutamida pri bolnikih z lokalizirano boleznijo ocenjen kot neugoden.

V ločenem programu, v kombinirani analizi 2 študij s 480 predhodno nezdravljenimi bolniki, ki niso imeli metastaz (M0) raka prostate, je bila dokazana učinkovitost bikalutamida v odmerku 150 mg za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim nemetastatskim rakom prostate, pri katerih je bila indicirana takojšnja kastracija. Pri 56-odstotni umrljivosti in mediani spremljanja 6,3 leta ni bilo signifikantne razlike med bikalutamidom in kastracijo pri preživetju (razmerje tveganj = 1,05 [IZ: 0,81 - 1,36]); vendar enakovrednosti obeh zdravljenj ni bilo mogoče 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 bikalutamidom v odmerku 150 mg glede preživetja manj učinkovito kot kastracija (koeficient tveganja, RO = 1,3; [interval zaupanja, IZ = 1,04-1,65]), z razliko v pričakovanem preživetju 42 dni (6 tednov) nad mediano pričakovanega preživetja 2 leti.

Bikalutamid je racemat, katerega antiandrogeno delovanje je skoraj izključno omejeno na (R)-enantiomer.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bikalutamid se po peroralni uporabi dobro absorbira. Ni dokazov, da bi hrana klinično pomembno vplivala na biološko uporabnost.

Porazdelitev

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

Biotransformacija in izločanje

(S)-enantiomer se v primerjavi z (R)-enantiomerom hitro izloča, pri čemer ima (R)-enantiomer plazemski razpolovni čas izločanja približno 1 teden.

Pri vsakodnevni uporabi 150 mg odmerka bikalutamida se (R)-enantiomer približno 10-kratno kopiči v plazmi, kar je posledica dolgega razpolovnega časa.

Pri vsakodnevni uporabi bikalutamida v odmerku 150 mg so v stanju dinamičnega ravnovesja zabeležene koncentracije (R)-enantiomera približno 22 mikrogramov/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja zavzema pretežno aktivni (R)-enantiomer 99 % skupne količine enantiomerov v obtoku.

V klinični študiji je bila povprečna koncentracija (R)-bikalutamida v semenski tekočini moških, ki so prejeli bikalutamid v odmerku 150 mg, 4,9 mikrograma/ml. Količina bikalutamida, ki se med spolnim odnosom lahko prenese na partnerko, je majhna in znaša približno 0,3 mikrograma/kg. To je manj kot količina, ki je povzročila spremembe pri potomcih laboratorijskih živali.

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 je pri živalih močan antiandrogen in induktor encima oksidaze z mešano funkcijo. S tem delovanjem so pri živalih povezane spremembe ciljnih organov, vključno z indukcijo tumorjev (Leydigove celice, ščitnica, jetra). Pri človeku indukcija encimov ni bila opažena. Pri vseh preiskovanih vrstah so opazili tudi atrofijo semenskih tubulov, kar je pričakovan učinek skupine antiandrogenov. Reverzibilnost atrofije testisov se je v 6-mesečni študiji na podganah pojavila 4 mesece po zaključenem odmerjanju (pri odmerkih približno 0,6-krat terapevtske koncentracije pri človeku, pri priporočenem odmerku 150 mg). V 12-mesečni študiji na podganah pri 24 tednih po zaključenem odmerjanju (pri odmerkih približno 0,9-krat terapevtske koncentracije pri človeku, pri priporočenem odmerku 150 mg) ni bilo opaženo izboljšanje. Po 12-mesečnem ponavljajočem odmerjanju pri psih (pri odmerkih približno 3-kratnik terapevtske koncentracije pri človeku, pri priporočenem odmerku 150 mg), je bila incidenca atrofije testisov po 6-mesečnem obdobju okrevanja enaka tako v skupini psov, ki je prejela odmerke, kot v kontrolni skupini. V študijah plodnosti (pri odmerkih približno 0,6-kratnik terapevtske koncentracije pri človeku, pri priporočenem odmerku 150 mg) je bil pri podganah moškega spola podaljšan čas do uspešnega parjenja takoj po 11 tednih odmerjanja; preobčutljivost pa je bila opažena po 7 tednih odmerjanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon (K 30)
koruzni škrob
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/Aclar/Alu pretisni omoti:

Velikosti pakiranj: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 in 280 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/00278/001-019

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8.10.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 28.2.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 11. 2018