

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zovudex 125 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Jedna tableta obsahuje 125 mg brivudínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 37 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až belavé biplanárne tablety so skosenými hranami.

4. KLINICKÉ INFORMÁCIE

4.1 Terapeutické indikácie

Včasná terapia akútnych infekcií herpes zoster u imunokompetentných dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí užívajú 1 tabletu Zovudexu 1-krát denne po dobu 7 dní.

Terapia má začať tak skoro, ako je možné, najvhodnejšie do 72 hodín od objavenia sa prvých kožných manifestácií (obvykle začiatok vyrážok) alebo do 48 hodín od vzniku prvého pľuzgiera. Tablety sa majú užívať každý deň približne v rovnakom čase.

Pacienta treba upozorniť, že ak symptómy pretrvávajú alebo sa stav zhorší počas 7-dňovej terapie, musí sa poradiť s lekárom. Liek je indikovaný len na krátkodobú terapiu.

Touto terapiou sa navyše znižuje riziko vzniku postherpetickej neuralgie u pacientov nad 50 rokov pri zvyčajnom vyššie uvedenom dávkovaní (1 tableta Zovudexu 1-krát denne po dobu 7 dní).

Po skončení prvého terapeutického cyklu (7 dní) sa nemá začať druhý cyklus.

Osobitné skupiny

Starší ľudia

U pacientov nad 65 rokov nie je potrebná úprava dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek

Pri systémovej expozícii brivudínu sa nezaznamenali žiadne významné zmeny, ktoré by boli dôsledkom poškodenia funkcie obličiek alebo pečene; preto u pacientov s mierne závažným až

závažným poškodením funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri tiež časť 5.2).

Pediatrická populácia

Zovudex je kontraindikovaný u detí vo veku 0 až 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť tejto vekovej skupiny neboli doteraz stanovené (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Príjem potravy nemá výrazný vplyv na absorpciu brivudínu (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Chemoterapia nádorových ochorení fluórpyrimidínmi

Brivudín je kontraindikovaný u pacientov, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia nádorového ochorenia liekmi obsahujúcimi 5-fluóruracil (5-FU), aj vrátane jeho lokálne podávaných foriem, jeho prekurzorov (napr. kapecitabín, tegafur) a kombináciou liekov s obsahom týchto liečiv alebo inými fluórpyrimidínmi (pozri tiež časti 4.3 Imunokompromitovaní pacienti, 4.4, 4.5 a 4.8).

Antimykotická liečba flucytozínom

Brivudín je kontraindikovaný u pacientov, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná antimykotická liečba flucytozínom, pretože sa jedná o prekurzor 5-fluóruracilu (5-FU) (pozri tiež časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Interakcia brivudínu a fluórpyrimidínov (napr. kapecitabín, 5-FU atď.) je potenciálne fatálna (pozri tiež časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Imunokompromitovaní pacienti

Brivudín je kontraindikovaný u imunokompromitovaných pacientov, napríklad takých, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná chemoterapia nádorového ochorenia alebo u pacientov s imunosupresívnou terapiou.

Deti

Bezpečnosť a účinnosť brivudínu u detí neboli stanovené, a preto jeho užívanie u detí nie je indikované.

Hypersenzitivita

Brivudín sa nesmie podávať pacientom s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia

Brivudín je kontraindikovaný počas gravidity alebo u dojčiacich matiek (pozri tiež časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Brivudín sa nesmie podávať pacientom, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia nádorového ochorenia liekmi obsahujúcimi 5-fluóruracil (5-FU), aj vrátane jeho lokálne podávaných foriem, jeho prekurzorov (napr. kapecitabín, tegafur) a kombináciou liekov obsahujúcich tieto liečivá alebo inými fluórpyrimidínmi (pozri tiež časť 4.5 a 4.8).

Brivudín sa nesmie podávať pacientom, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná antimykotická liečba flucytozínom (prekurzor 5-fluóruracilu).

Interakcia brivudínu a fluórpyrimidínov (napr. kapecitabín, 5-FU, tegafur, flucytozín atď.) je potenciálne fatálna. Po tejto liekovej interakcii boli hlásené fatálne prípady. Medzi ukončením liečby brivudínom a začiatkom liečby fluórpyrimidínmi (napr. kapecitabínom, 5-FU, tegafurom, flucytozínom atď.) musí uplynúť doba najmenej 4 týždne (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8).

V prípade náhodného podania brivudínu pacientom, ktorým boli nedávno podané alebo sú v súčasnosti podávané fluórpyrimidíny, musí byť liečba všetkými liekmi prerušená a musia sa prijať účinné opatrenia na zníženie toxicity fluórpyrimidínových liekov: okamžitá hospitalizácia so všetkými opatreniami zabráňujúcimi vzniku systémových infekcií a dehydratácie. Čo najskôr je potrebné kontaktovať špeciálne toxikologické centrá (ak sú dostupné) pre zabezpečenie vhodného postupu proti toxicite fluórpyrimidínu (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8).

Brivudín sa nemá užívať, ak sú kožné prejavy plne rozvinuté.

Opatrnosť pri užívaní brivudínu je potrebná u pacientov s chronickými ochoreniami pečene, napr. hepatitídou. Postmarketingové údaje naznačujú, že predĺžená liečba nad odporúčanú dobu 7 dní zvyšuje riziko vzniku hepatitídy (pozri tiež časť 4.8).

Nakoľko je medzi pomocnými látkami laktóza, tento liek nesmú užívať pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bola opísaná klinicky významná interakcia (potenciálne fatálna) medzi brivudínom fluórpyrimidínmi (napr. kapecitabín, 5-FU, tegafur, flucytozín, atď.) (pozri tiež časti 4.3, 4.4 a 4.8). Uvedená interakcia, ktorá vedie k zvýšenej toxicite fluórpyrimidínov, je potenciálne fatálna.

Brivudín prostredníctvom svojho hlavného metabolitu brómvinyluracilu (BVU) ireverzibilne inhibuje dihydropyrimidín dehydrogenázu (DPD), enzým, ktorý reguluje metabolizmus prírodných nukleozidov (napr. tymidínu) a liekov na báze pyrimidínu (fluórpyrimidíny), napríklad kapecitabínu alebo 5-fluóruracilu (5-FU). Dôsledkom inhibície enzýmu je zvýšená expozícia a zvýšená toxicita fluórpyrimidínov.

Klinicky sa dokázalo, že u zdravých dospelých, ktorí užívali terapeutický cyklus brivudínu (125 mg denne počas 7 dní), sa DPD enzýmová aktivita úplne funkčne obnovila po 18 dňoch od poslednej dávky.

V každom prípade, **brivudín sa nesmie podávať pacientom**, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia nádorového ochorenia s liekmi obsahujúcimi 5-fluóruracil (5-FU), aj vrátane jeho lokálne podávaných foriem, jeho prekurzorov (napr. kapecitabín, tegafur) a kombináciou liekov obsahujúcich tieto liečivá alebo inými fluórpyrimidínmi (pozri tiež časti 4.3, 4.4 a 4.8).

Brivudín sa nesmie podávať pacientom, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná antimykotická liečba flucytozínom (prekurzor 5-fluóruracilu).

Medzi ukončením liečby brivudínom a začiatkom liečby kapecitabínom alebo inými liekmi na báze fluórpyrimidínov vrátane flucytozínu musia uplynúť minimálne 4 týždne.

V prípade **náhodného podania brivudínu pacientom**, ktorým boli nedávno podané alebo sú v súčasnosti podávané fluórpyrimidíny, musí byť liečba všetkými liekmi prerušená a musí sa začať s efektívnymi opatreniami cielenými na zníženie toxicity fluórpyrimidínových liekov: okamžitá hospitalizácia so všetkými opatreniami zabráňujúcimi vzniku systémových infekcií a dehydratácie. Čo najskôr je potrebné kontaktovať špeciálne toxikologické centrá (ak sú dostupné) pre zabezpečenie

vhodného postupu proti toxicite fluórpyrimidínu (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8). Medzi príznaky toxicity fluórpyrimidínových liekov patrí nauzea, vracanie, hnačka, v závažných prípadoch stomatitída, mukozitída, toxická epidermálna nekrolýza, neutropénia a depresia funkcie kostnej drene.

Dopaminergné lieky a/alebo Parkinsonova choroba

Postmarketingová skúsenosť naznačuje možnú interakciu brivudínu s dopaminergnými liekmi proti Parkinsonovej chorobe, ktoré môžu podporiť začiatok chorey (abnormálne, mimovoľné záškľby, najmä rúk, nôh a tváre).

Ďalšie informácie

U brivudínu sa nedokázal potenciál indukcie alebo inhibície enzýmového systému P450 v pečeni. Príjem potravy signifikantne neovplyvňuje absorpciu brivudínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Brivudín je kontraindikovaný počas gravidity a u dojčiacich matiek.

Štúdie na zvieratách nepreukázali embryotoxické alebo teratogénne účinky. Fetotoxické účinky sa preukázali len pri vysokých dávkach. Bezpečnosť brivudínu u gravidných žien však nie je stanovená.

Štúdie na zvieratách preukázali, že brivudín a jeho hlavný metabolit bromovinyl uracil (BVU) prechádzajú do materského mlieka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve brivudínu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pri riadení vozidiel, obsluhu strojov alebo pri práci vo výškach je potrebné vziať do úvahy, že v niektorých prípadoch boli hlásené závrat a ospalosť (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách sa brivudín podával 3 900 pacientom. Najzávažnejšou reakciou, ale zriedkavo sa vyskytujúcou, bola hepatitída. Táto reakcia bola taktiež zaznamenaná počas postmarketingového pozorovania.

Jediným častým nežiaducim účinkom bola nauzea (2,1 %). Ďalšie najčastejšie nežiaduce účinky (menej časté a zriedkavé) boli poruchy nervového systému a psychiky SOC. Účinok brivudínu na CNS je taktiež zrejмый z údajov postmarketingového pozorovania.

Počas klinického používania lieku rovnako ako aj z údajov z post-marketingového sledovania boli relevantné ochorenia kože a podkožného tkaniva.

Incidencia a typ nežiaducich účinkov bola zhodná s tými, ktoré sa vyskytli pri liečbe s inými nukleozidovými antivirotikami, ktoré patria do tej istej skupiny.

Tabuľka nežiaducich účinkov

V tabuľke nižšie je zoznam nežiaducich účinkov brivudínu podľa orgánových systémov v klesajúcom poradí závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až < $1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1000$ až < $1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < $1/1\,000$)	Neznáme Nedá sa odhadnúť z dostupných údajov
Poruchy krvi a lymfatického systému		granulocytopenia, eozinofília, anémia, lymfocytóza, monocytóza	trombocytopenia	
Poruchy imunitného systému		alergické / hypersenzitívne		

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme Nedá sa odhadnúť z dostupných údajov
		reakcie (periférny edém a edém jazyka, pier, očných viečok, hrtanu a tváre, svrbenie, vyrážky, zvýšené potenie, kašeľ, dýchavičnosť, bronchokonstrikcia)		
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia		
Psychické poruchy		nespavosť, úzkostné poruchy	halucinácie, stav zmätenosti	delírium, nepokoj, zmeny nálady, depresívna nálada
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, závraty, vertigo, ospalosť, parestézia	dysgeúzia, chvenie	synkopa, poruchy rovnováhy, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy ucha a labyrintu			bolesť uší	
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia	vaskulitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha, , obštipácia, flatulencia,		
Poruchy pečene a žlčových ciest		stukovanie pečene, zvýšenie hladín hepatálnych enzýmov	hepatitída, zvýšenie bilirubínu v krvi	akútne zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva				fixné kožné erupcie, exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť kostí	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia, únava, choroba podobná chrípke (malátnosť, horúčka, bolesť, zimnica)		

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Brivudín môže interagovať s chemoterapeutickými látkami triedy fluórpyrimidínov. Táto interakcia, ktorá vedie ku zvýšenej fluórpyrimidínovej toxicite, je potenciálne fatálna (pozri tiež časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Príznaky **toxicity fluórpyrimidínových liekov** zahŕňajú nauzeu, vracanie, hnačku a v závažných prípadoch stomatitídu, mukozitídu, toxickú epidermálnu nekrolýzu, neutropéniu a depresiu funkcie kostnej drene (pozri tiež časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Hepatotoxické účinky sa vyskytli počas klinických štúdií a aj v rámci postmarketingového sledovania. Tieto účinky sú cholestatická alebo cytolytická hepatitída, cholestatická žltacka alebo zvýšená hladina pečenečných enzýmov. Väčšina prípadov hepatitídy mala začiatok medzi 3 až 28 dňami po ukončení 7-dňovej liečby. Postmarketingové údaje naznačujú, že predĺženie liečby nad odporúčanú dobu 7 dní, zvyšuje riziko hepatitídy.

Pediatrická populácia

Brivudín sa neštudoval a nie je indikovaný u detí. Z toho dôvodu nie je bezpečnostný profil u detí známy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Doteraz neboli hlásené žiadne prípady akútneho predávkovania s brivudínom. V prípade úmyselného alebo náhodného predávkovania je potrebné začať vhodnú symptomatickú a podpornú terapiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotikum

ATC kód: J05AB15

Brivudín, liečivo Zovudexu, je jedným z najúčinnějších analógov nukleozidov, ktoré inhibujú replikáciu vírusov varicella-zoster (VZV). Obzvlášť citlivé sú najmä klinické kmene VZV. V bunkách infikovaných vírusom podstupuje brivudín sériu postupných fosforylácií vedúcich ku vzniku brivudín-trifosfátu, ktorý inhibuje replikáciu vírusov. Vnútrobunková konverzia brivudínu na fosforylované deriváty je katalyzovaná enzýmami zakódovanými vo víruse (najmä tymidínkinázou). K fosforylácii dochádza len v infikovaných bunkách, čo vysvetľuje vysokú selektivitu brivudínu k bunkám, ktoré sú nosičom vírusu. Brivudín-trifosfát vytvorený v infikovaných bunkách pretrváva intracelulárne viac ako 10 hodín a interaguje s DNA polymerázou vírusu. Výsledkom tejto interakcie je účinná inhibícia replikácie vírusu. Mechanizmus rezistencie je založený na nedostatku vírusovej tymidínkinázy (TK). V klinických podmienkach je vznik rezistencie podmienený chronickou liečbou antivirotikami a imunodeficienciou pacienta; výskyt oboch uvedených stavov je pri daných indikáciách a dávkovaní nepravdepodobný.

Koncentrácia brivudínu, ktorá inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* (IC₅₀) je 0,001 µg /ml (rozsah 0,0003 – 0,003 µg /ml). Brivudín teda 200 až 1000 násobne účinnejšie inhibuje replikáciu VZV *in vitro* ako aciklovir a penciklovir. U ľudí, ktorým sa podávala odporúčaná dávka (125 mg 1 krát denne), bola maximálna plazmatická koncentrácia brivudínu (C_{ssmax}) 1,7 µg /ml (t.j. 1000 násobne vyššia ako je IC₅₀ *in vitro*) a minimálna koncentrácia (C_{ssmin}) je 0,06 µg /ml (t.j. minimálne 60 násobok IC₅₀).

V štádiu intenzívneho množenia vírusu má brivudín veľmi rýchly nástup účinku, 50 % inhibícia replikácie vírusov sa dosiahne do 1 hodiny po podaní lieku. Antivírusové pôsobenie brivudínu sa dokázalo aj v experimentoch na zvieratách infikovaných Simian vírusom (opice) alebo vírusom herpes simplex typ 1 (myši a morčatá). Brivudín je účinný voči vírusu herpes simplex typu 1, avšak voči vírusu herpes simplex typu 2 nemá významnú antivirálnu účinnosť.

Inhibícia replikácie vírusu je základom účinnosti Zovudexu na rýchle vymiznutie kožných manifestácií u pacientov v skorých štádiách infekcie herpes zoster. Vysoký antivírusový potenciál brivudínu *in vitro* sa odzrkadľuje vo výbornej klinickej účinnosti pozorovanej po dobu od začiatku terapie po objavenie sa poslednej vezikulárnej erupcie, v komparatívnych klinických štúdiách s aciklovirom: priemerný čas bol u brivudínu o 25 % kratší (13,5 h) v porovnaní s aciklovirom (18 h). Okrem toho, relatívne riziko vzniku postherpetickej neuralgie (PHN) u imunokompetentných pacientov nad 50 rokov liečených na herpes zoster bolo o 25 % nižšie u brivudínu (PHN sa zaznamenala u 33 % pacientov) ako u acikloviru (PHN sa zaznamenala u 43 % pacientov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Brivudín sa po perorálnom podaní Zovudexu rýchlo absorbuje. V dôsledku značného metabolizmu „prvého prechodu“ je biologická dostupnosť brivudínu asi 30 % perorálnej dávky Zovudexu. Priemerná maximálna koncentrácia brivudínu v plazme po perorálnej dávke 125 mg Zovudexu je v rovnovážnom stave 1,7 µg/ml a dosiahne sa 1 hodinu po podaní. Strava mierne spomaľuje absorpciu brivudínu, ale celkové absorbované množstvo lieku sa nemení.

Distribúcia

Brivudín sa rozsiahle distribuuje v tkanivách, čo dokazuje veľký distribučný objem (75 l). Brivudín je značne viazaný na plazmatické bielkoviny (> 95 %).

Biotransformácia

Brivudín sa extenzívne a rýchlo metabolizuje enzýmom pyrimidínfosforylázou, ktorá štiepi sacharidovú časť za vzniku bromovinyl uracilu (BVU), metabolitu, ktorý nemá virostatickú aktivitu. BVU je jediným metabolitom detegovaným v plazme ľudí a jeho maximálna plazmatická koncentrácia je dvojnásobne vyššia v porovnaní s pôvodnou zlúčeninou. BVU sa ďalej metabolizuje na uracil octovú kyselinu, základný polárny metabolit, ktorý sa nachádza u ľudí v moči, ale nie je detegovateľný v plazme.

Eliminácia

Brivudín sa účinne eliminuje, celkový telesný klírens je 240 ml/min. Terminálny plazmatický polčas brivudínu je približne 16 hodín. Brivudín sa eliminuje močom (65 % podanej dávky) najmä ako uracil octová kyselina a viacej polárnych zlúčenín podobných močovine. Nezmenený brivudín predstavuje v moči menej ako 1 % dávky Zovudexu.

Kinetické parametre BVU ako terminálny polčas a klírens majú rovnaké hodnoty ako pôvodná látka.

Linearita/nelinearita

Lineárna kinetika bola pozorovaná v rozsahu dávok 31,25 až 125 mg.

Rovnovážny stav brivudínu sa dosiahne po 5 dňoch každodenného podávania Zovudexu a bez náznaku ďalšej akumulácie neskôr.

Starší ľudia a pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Hlavné kinetické parametre (AUC, C_{max} a terminálny plazmatický polčas) brivudínu merané u starších pacientov a u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 26 - 50 ml/min/1,73 m² povrchu tela a < 25 ml/min/1,73 m² povrchu tela) a u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B-C) sú porovnateľné s parametrami nameranými u kontrolných subjektov, a preto u týchto pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje založené na zvyčajných štúdiách farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pri krátkodobom užívaní u ľudí.

Akútna a chronická toxicita bola v rámci predklinickej fázy výskumu pozorovaná v krátkodobých štúdiách pri expozícii dávkam, ktoré boli považované za dostatočne vyššie než maximálne dávky u ľudí. Údaje získané v dlhodobých štúdiách na zvieratách pri dennej expozícii dávok, ktoré sú podobné dávkam klinicky používaným, nie sú považované za významné pre krátkodobú terapiu u ľudí. Cieľovým orgánom z hľadiska toxicity bola u všetkých živočíšnych druhov použitých v predklinických štúdiách pečeň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
povidón K 24-27
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh balenia:
Blister z pevného matného PVC filmu a hliníkovej fólie.

Obsah balenia:
Balenie so 7 tabletami.
Klinické balenie s 35 (5 x 7) tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlín
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

42/0232/02-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. október 2002
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. november 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl 2021