

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### BRIVIR®

*Brivudin*

#### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**BRIVIR®** 125mg δισκία

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 125mg brivudin.

Για τα έκδοχα, βλέπε παρ. 6.1.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

Λευκά ή υπόλευκα δισκία με επίπεδες επιφάνειες.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Έγκαιρη θεραπεία του οξέος έρπητος ζωστήρος σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς.

##### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία: Στους ενήλικες χορηγείται ένα δισκίο μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα και κατά προτίμηση εντός 72 ωρών από την εμφάνιση των πρώτων δερματικών εκδηλώσεων ( γενικά με την εμφάνιση εξανθήματος ) ή σε 48 ώρες από την εμφάνιση της πρώτης φλύκταινας. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινωθούν κατά την 7 ημερών διάρκεια θεραπείας, πρέπει να συσταθεί στον ασθενή να συμβουλευτεί τον γιατρό του. Το φάρμακο ενδείκνυται για σύντομης διάρκειας θεραπεία.

Επί πλέον η θεραπεία αυτή μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών, στη συνήθη ανωτέρω αναφερόμενη δοσολογία (1 δισκίο-μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες).

Μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας (7 ημέρες) δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται δεύτερος κύκλος.

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

##### *Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια:*

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στη συστηματική έκθεση στο brivudin ως συνέπεια νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας. Επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, όπως επίσης και σε ασθενείς με μέτρια ή

σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε επίσης παρ. 5.2).

### 4.3. Αντενδείξεις

Το BRIVIR® δεν πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα άλλα συστατικά του.

#### *Ασθενείς υπό αντικαρκινική χημειοθεραπεία :*

Η χρήση του BRIVIR® αντενδείκνυται σε ασθενείς υπό αντικαρκινική χημειοθεραπεία, ειδικά εάν λαμβάνουν 5-fluorouracil (5-FU), συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων τοπικής χρήσης, των προφαρμάκων τα οποία μεταβολίζονται σε 5-fluorouracil (π.χ. capecitabine, floxuridine, tegafur) και προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών ή άλλων 5-fluoropyrimidines (βλέπε επίσης παρ. 4.4. και 4.5).

#### *Ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια:*

Η χρήση του BRIVIR® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια όπως π.χ. αυτούς υπό αντικαρκινική χημειοθεραπεία, άλλη ανοσοκατασταλτική αγωγή ή υπό θεραπεία με flucytosine για σοβαρές συστηματικές μυκητιάσεις.

#### *Παιδιά*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BRIVIR® σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί ικανοποιητικά και ως εκ τούτου δεν ενδείκνυται η χρήση του.

#### *Κόση και γαλουχία*

Το BRIVIR® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (βλέπε επίσης παρ. 4.6.).

### 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το BRIVIR® και η 5-fluorouracil συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων τοπικής χρήσης ή των προφαρμάκων τα οποία μεταβολίζονται σε 5-fluorouracil (π.χ. capecitabine, floxuridine, και tegafur) ή προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών και άλλων 5-fluoropyrimidines π.χ. flucytosine δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα, και πρέπει να παρεμβάλλεται διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων πριν αρχίσει η θεραπεία με φάρμακα της ομάδας 5-fluoropyrimidine.

Ως μία επιπλέον προφύλαξη, πρέπει να ελέγχεται η δραστηριότητα του ενζύμου DPD (διϋδροπυριμιδικής αφυδρογονάσης) πριν αρχίσει οποιαδήποτε θεραπεία με φάρμακα της ομάδας της 5-fluoropyrimidine σε ασθενείς που προσφάτως έπαιρναν BRIVIR®.

Το BRIVIR® δεν πρέπει να χορηγείται όταν οι δερματικές εκδηλώσεις έχουν πλήρως αναπτυχθεί.

Το BRIVIR® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με εξελισσόμενη νόσο του ήπατος, όπως ηπατίτιδα.

Επειδή μεταξύ των εκδόχων υπάρχει και λακτόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων**

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση με 5-fluorouracil (συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων τοπικής χρήσης ή των προφαρμάκων τα οποία μεταβολίζονται σε 5-fluorouracil, π.χ. capecitabine, floxuridine και tegafur) ή άλλων 5-fluoropyrimidines όπως, flucytosine:

Η αλληλεπίδραση αυτή η οποία επαυξάνει την τοξικότητα των φθοριοπυριμιδίων είναι δυνητικώς θανατηφόρος.

Το brivudin μέσω του κύριου μεταβολίτη του bromovinyl uracil (BVU), εξασκεί μη αναστρέψιμη αναστολή της διϋδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD), ένα ένζυμο που ρυθμίζει τον μεταβολισμό τόσο των φυσικών νουκλεοζιδίων (π.χ. της θυμιδίνης ) όσο και των φαρμάκων με βάση την πυριμιδίνη όπως η 5-fluorouracil (5-FU). Ως αποτέλεσμα της ενζυμικής αυτής αναστολής εκδηλώνεται παρατεταμένη και ενισχυμένη τοξικότητα της 5-FU.

Κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι σε υγιείς ενήλικες υπό θεραπεία με BRIVIR® (125mg μία φορά την ημέρα για επτά ημέρες ), η πλήρης λειτουργική αποκατάσταση της δραστηριότητας του ενζύμου DPD επέρχεται 18 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Το BRIVIR® και η 5-fluorouracil ή άλλες 5-fluoropyrimidines όπως capecitabine, floxuridine και tegafur (ή προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών ) ή flucytosine δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα και πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων πριν την έναρξη θεραπείας με φάρμακα 5-fluoropyrimidine. Ως επιπρόσθετη προστασία, πριν την έναρξη θεραπείας με φάρμακα της ομάδας 5-fluoropyrimidine, πρέπει να ελέγχεται η δραστηριότητα του DPD ενζύμου σε ασθενείς που πρόσφατα έπαιρναν BRIVIR®.

Σε περίπτωση κατά λάθος χορήγησης 5-FU και άλλων σχετικών φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με BRIVIR® πρέπει άμεσα να διακοπεί η χορήγηση και των δύο φαρμάκων και πρέπει να ληφθούν έκτακτα μέτρα μείωσης της τοξικότητας της 5-FU. Συνίσταται άμεση εισαγωγή σε νοσοκομείο και άμεση λήψη όλων των μέτρων για την αποφυγή συστηματικών λοιμώξεων και αφυδάτωσης. Συμπτώματα τοξικότητας από την 5-FU περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια και σε σοβαρές περιπτώσεις στοματίτιδα, ουδετεροπενία και καταστολή του μυελού των οστών.

#### **Άλλες πληροφορίες**

Δεν έχει παρατηρηθεί έντονη συνέργεια ή αναστολή του ηπατικού P450 ενζυμικού συστήματος.

Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά την απορρόφηση της brivudin.

#### **4.6. Κύηση και Γαλουχία**

Το BRIVIR® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν κάποιο εμβρυοτοξική ή τερατογόνο δράση.

Εμβρυοτοξικές δράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε μεγάλες δοσολογίες. Παρ' όλα αυτά, η ασφάλεια του BRIVIR® σε εγκύους δεν έχει αποδειχθεί.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το brivudin και ο κύριος μεταβολίτης του bromovinyl uracil (BVU) απεκκρίνονται στο γάλα.

#### 4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση του φαρμάκου στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όταν οδηγείτε αυτοκίνητο, χειρίζεστε μηχανήματα ή εργάζεστε σε μη ασφαλή θέση πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ζάλη και υπνηλία.

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το brivudin χορηγήθηκε σε περισσότερους από 3900 ασθενείς σε κλινικές μελέτες. Η μόνη συχνή πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ναυτία (2,1%). Η συχνότητα και το είδος των πιθανών ανεπιθυμητών ενεργειών συμφωνούν με αυτές που εμφανίζονται με άλλα αντιϊικά νουκλεοζίδια της ίδιας κατηγορίας. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του brivudin ήταν αναστρέψιμες και γενικά μέτριας έντασης.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες ανάλογα με το οργανικό σύστημα και με φθίνουσα συχνότητα.

Οργανικό σύστημα	Συνήθεις (1-10%)	Ασυνήθεις (0,1-1%)
Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος		Κοκκιοκυτταροπενία, ηωσινοφιλία, αναιμία, λεμφοκυττάρωση, μονοκυττάρωση
Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης		Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία
Διαταραχές νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος, υπνηλία
Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Δυσπεψία, έμμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, τυμπανισμό, δυσκοιλιότητα
Ηπατοχολικές διαταραχές		Λιπώδες ήπαρ, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ηπατίτιδα
Διαταραχές δέρματος και υποδορίων ιστών		Αλλεργικές αντιδράσεις (Κνησμός, ερυθρηματώδες εξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση)
Γενικές διαταραχές		Εξασθένηση, κόπωση

#### 4.9. Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί οξεία υπερδοσολογία με το BRIVIR®. Μετά από εκούσια ή τυχαία υπέρβαση της δόσης πρέπει να εφαρμοσθεί κατάλληλη συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αντιϊκό

ATC code J05AB

Το brivudin το δραστικό συστατικό του BRIVIR® είναι ένα από τα πλέον δραστικά ανάλογα νουκλεοζιδίων που αναστέλλει τον αναδιπλασιασμό του ιού του έρπητα ζωστήρα (VZV). Ιδιαίτερα ευαίσθητα είναι τα κλινικά στελέχη VZV.

Σε μολυσμένα με ιούς κύτταρα, το brivudin υφίσταται συνεχείς φωσφορυλώσεις καταλήγοντας σε brivudin-triphosphate το οποίο είναι υπεύθυνο για την αναστολή του αναδιπλασιασμού του ιού. Η ενδοκυτταρική μετατροπή του brivudin στα φωσφορυλιωμένα παράγωγα καταλύεται με κωδικοποιημένα ένζυμα του ιού κυρίως κινάση της θυμιδίνης.

Η φωσφορυλίωση συμβαίνει μόνο στα μολυσμένα κύτταρα γεγονός που δικαιολογεί τη μεγάλη εξειδίκευση του brivudin ενάντια στο στόχο του ιού.

Το brivudin-triphosphate άπαξ και σχηματιστεί στα μολυσμένα με τον ιό κύτταρα, παραμένει ενδοκυτταρικά για περισσότερο από 10 ώρες και αντιδρά με την DNA-πολυμεράση του ιού.

Η αντίδραση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την ισχυρή αναστολή του αναδιπλασιασμού.

Ο μηχανισμός αντίστασης βασίζεται στην έλλειψη της κινάσης της θυμιδίνης (TK) του ιού. Όμως σύμφωνα με την κλινική πρακτική προαπαιτούμενο για ανάπτυξη ανθεκτικότητας είναι η χρόνια αντιϊκή θεραπεία και η ανοσοανεπάρκεια του ασθενούς, συνθήκες οι οποίες είναι απίθανο να παρατηρηθούν υπό τις αιτούμενες ενδείξεις και δοσολογία..

Η συγκέντρωση του brivudin, ικανή να εμποδίσει in vitro τον αναδιπλασιασμό του ιού ( $IC_{50}$ ) αντιστοιχεί στο 0,001μg/ml (εύρος 0,0003-0,003μg/ml). Επομένως, το brivudin είναι περίπου 200-1000 φορές ισχυρότερο από το acyclovir και το penciclovir στην in vitro αναστολή του αναδιπλασιασμού του ιού (VZV).

Η συγκέντρωση του brivudin στο πλάσμα ασθενών που παίρνουν την συνιστώμενη δοσολογία (125mg από του στόματος) έχει μέγιστη τιμή ( $C_{ssmax}$ ) 1,7μg/ml (δηλ. 1000 φορές την  $IC_{50}$  in vitro) και ελάχιστη τιμή ( $C_{ssmin}$ ) 0,06μg/ml (δηλ. τουλάχιστον 60 φορές την  $IC_{50}$ ).

Το brivudin έχει πολύ ταχεία έναρξη δράσης σε συνθήκες ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού, επιτυγχάνοντας 50% αναστολή του αναδιπλασιασμού του μέσα σε 1 ώρα από την έκθεσή του στο φάρμακο.

Το brivudin εμφανίζει επίσης αντιϊκή δραστηριότητα σε πειράματα με ζώα που επιμολύνθηκαν είτε με τον ιό Simian (πίθηκοι) ή με απλό ερπητοϊό τύπου 1 (ποντίκια και ινδικά χοιρίδια). Το brivudin είναι δραστικό στον ιό του απλού έρπητα τύπου 1, ενώ δεν εμφανίζει σημαντική δραστηριότητα στον ιό του απλού έρπητα τύπου 2.

Η αναστολή του αναδιπλασιασμού του ιού αποδεικνύει την αποτελεσματικότητα του BRIVIR® στην επίσπευση της υποχώρησης των δερματικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που βρίσκονται στο αρχικό στάδιο του έρπητα ζωστήρα.

Η μεγάλη in vitro αντιϊκή δραστηριότητα του brivudin αντανακλάται στο σημαντικό κλινικό αποτέλεσμα που παρατηρείται από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την επούλωση της τελευταίας φλύκταινας συγκριτικά με κλινικές μελέτες με acyclovir. Ο μέσος χρόνος μειώνεται κατά 25% με brivudin (13,5 ώρες) σε σχέση με το acyclovir (18 ώρες).

Επιπλέον, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης μεθερπητικής νευραλγίας (PHN) είναι 25% μικρότερος με brivudin (33% των ασθενών ανέφεραν PHN) σχετικά με το acyclovir (43% των ασθενών ανέφεραν PHN) σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια άνω των 50 ετών που έπαιρναν θεραπεία για έρπητα ζωστήρα.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Το brivudin απορροφάται ταχέως μετά από στοματική χορήγηση του BRIVIR®. Η

βιοδιαθεσιμότητα του brivudin είναι περίπου 30% της χορηγούμενης από του στόματος δόσης, εξαιτίας του σημαντικού μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση του brivudin στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση 125mg είναι 1,7μg/ml σε σταθεροποιημένη κατάσταση και επιτυγχάνεται σε 1 ώρα από τη χορήγηση. Η τροφή ελάχιστα καθυστερεί την απορρόφηση του brivudin αλλά δεν επηρεάζει τη συνολική ποσότητα του απορροφούμενου φαρμάκου.

#### Κατανομή

Το brivudin κατανέμεται εκτεταμένα στους ιστούς, όπως αποδεικνύεται από τον μεγάλο όγκο κατανομής (75 l).

Το brivudin συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>95%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

#### Βιομετατροπή

Το brivudin μεταβολίζεται εκτεταμένα και ταχέως μέσω του ενζύμου φωσφορυλάση της πυριμιδίνης, το οποίο διασπά την ομάδα του σακχάρου απελευθερώνοντας τη bromovinyl uracyl (BVU), ένα μεταβολίτη χωρίς αντιϊκή δράση. Το BVU είναι ο μόνος μεταβολίτης που ανιχνεύεται στο πλάσμα των ασθενών και η μέγιστη τιμή συγκέντρωσής του στο πλάσμα είναι περίπου διπλάσια από αυτή του μητρικού μορίου. Το BVU μεταβολίζεται περαιτέρω σε uracil-acetic-acid τον κύριο πολικό μεταβολίτη που ανευρίσκεται στα ούρα αλλά δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα.

#### Αποβολή

Το brivudin απεκκρίνεται επαρκώς με συνολική σωματική κάθαρση 240ml/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του brivudin στο πλάσμα είναι περίπου 16 ώρες. Το brivudin απεκκρίνεται μέσω των ούρων (65% της χορηγούμενης δόσης) κυρίως ως uracil acetic acid και περισσότερο πολικά παράγωγα συγγενικά της ουρίας. Το αμετάβλητο brivudin αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% της δοσολογίας του BRIVIR® που απεκκρίνεται στα ούρα. Οι κινητικές παράμετροι του BVU, όσων αφορά τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής και την κάθαρση, είναι συγκρίσιμες με αυτές του κυρίως φαρμάκου.

#### Γραμμικότητα-/ μη γραμμικότητα

Παρατηρήθηκε γραμμική κινητική για το δοσολογικό εύρος 31,25 έως 125mg.

Σταθεροποιημένη κατάσταση του brivudin επιτυγχάνεται μετά από 5 ημέρες ημερήσιας λήψης του BRIVIR®, χωρίς περαιτέρω σημεία συσσώρευσης του φαρμάκου.

Οι κύριες κινητικές παράμετροι (AUC, C<sub>max</sub> και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα) του brivudin που μετρήθηκαν σε ηλικιωμένους καθώς και σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 26-50ml/min/1,73m<sup>2</sup> επιφάνεια σώματος και <25ml/min/1,73m<sup>2</sup> επιφάνεια σώματος, αντίστοιχα) και σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Class A-B) είναι συγκρίσιμες με αυτές της ομάδας ελέγχου και επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.

### **5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας**

Προκλινικά δεδομένα βασισμένα σε συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γενοτοξικότητας, πιθανής καρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική δεν έδειξαν ειδικό κίνδυνο σε βραχυχρόνια χορήγηση.

Προκλινικές δράσεις οξείας και χρόνιας τοξικότητας παρατηρήθηκαν σε βραχυχρόνιες μελέτες κατά την έκθεση σε σημαντικά μεγαλύτερη δοσολογία από τη μέγιστη που χορηγείται στον άνθρωπο. Δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα με ημερήσια δοσολογία παραπλήσια της χορηγούμενης κλινικά, δεν θεωρείται ότι έχουν

σημασία για βραχυχρόνια χορήγηση στον άνθρωπο. Το όργανο στόχος για τοξικότητα σε όλα τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν σε προκλινικές μελέτες ήταν το ήπαρ.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, povidone K 24-27, magnesium stearate.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν έχουν αναφερθεί.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάξτε το blister μέσα στο κουτί.

### **6.4. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

α) φύση του περιέκτη

Blister αποτελούμενο από αδιαφανές, σκληρό PVC και αλουμινόφυλλο.

β) περιεχόμενο του περιέκτη

Συσκευασία φαρμακείου : BT x 7 (blister 1 X 7)

Νοσοκομειακή συσκευασία με 35 (5 X 7 ) δισκία

## **7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

**MENARINI HELLAS AE**

## **8. Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας : .....**

## **9. Ημερομηνία πρώτης άδειας / ανανέωσης της Άδειας Κυκλοφορίας : .....**

## **10. Ημερομηνία της (μερικής) αναθεώρησης του κειμένου : .....**