

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Индорин 0,5 mg таблетки
 Индорин 1 mg таблетки
 Индорин 2 mg таблетки
 Индорин 4 mg таблетки

Indorin 0.5 mg tablets
 Indorin 1 mg tablets
 Indorin 2 mg tablets
 Indorin 4 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	26090542
Разрешение №	3051 / 15. 03. 2010
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Индорин 0,5 mg таблетки:
 Всяка таблетка съдържа 0,5 mg репаглинид.

Индорин 1 mg:
 Всяка таблетка съдържа 2 mg репаглинид.

Индорин 2 mg:
 Всяка таблетка съдържа 2 mg репаглинид.

Индорин 4 mg:
 Всяка таблетка съдържа 4 mg репаглинид.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Индорин 0,5 mg таблетки са бели, кръгли и двойно изпъкнали.
 Индорин 1 mg таблетки са бели, кръгли и двойноизпъкнали, с надпис "1".
 Индорин 2 mg таблетки са бели, кръгли и двойноизпъкнали, с надпис "2".
 Индорин 4 mg таблетки са бели, кръгли с делителна черта от двете страни.

Индорин 4 mg таблетки могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Реваглинидът е показан при пациенти с диабет тип 2 (неинсулинозависим захарен диабет, NIDDM), при които с диета, намаляване на теглото и физическа активност, хипергликемията вече не може да се контролира добре. Реваглинидът също е показан в комбинация с метформин при пациенти с диабет тип 2, когато приложението на метформин като монотерапия не осигурява задоволителен контрол върху кръвната захар. Лечението трябва да се започне като допълнение към диетата и физическата активност с цел понижаване на кръвната захар, свързано с хранене.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Репаглинидът се приема преди основно хранене и дозата се определя индивидуално, за да се оптимизира гликемичния контрол. Допълнително към обичайния самоконтрол на кръвната захар и/или захарта в урината, извършвани от пациента, кръвната захар на пациента трябва да бъде мониторирана периодично от лекар, за да се определи минималната ефективна доза. Определянето на нивата на гликирания хемоглобин има значение при мониториране на отговора на пациента към лечението. Периодично мониториране е необходимо за установяване на неадекватно понижаване на кръвната захар при максималната препоръчвана доза (т.н. първичен неуспех) и за установяване на отслабването на адекватен понижаваш кръвната захар отговор след началния период на ефективност (т.н. вторичен неуспех).

Кратковременно приложение на репаглинид може да е достатъчно при преходно нарушаване на контрола при пациенти с диабет тип 2, които обикновено се контролират добре с диета.

Репаглинидът трябва да се приема непосредствено преди основните хранения (т.е. препрандиално).

Дозите обикновено се приемат 15 минути преди хранене, но времето може да варира от непосредствено преди до 30 минути преди основното хранене (т.е. препрандиално 2,3 или 4 хранения дневно). Пациенти, които пропускат хранене (или прибавят допълнително хранене) трябва да бъдат инструктирани да пропуснат (или добавят) доза за това хранене. В случай на едновременна употреба на други активни вещества, вижте точки 4.4 и 4.5, за да прецените дозирането.

Начална доза

Дозировката трябва да бъде определена от лекар, според нуждите на пациента. Препоръчаната начална доза е 0.5 mg. Около една до две седмици трябва да преминат между отделните етапи за определяне на дозата (в зависимост от отговора на кръвната захар).

Ако пациентите преминават от други перорални хипогликемични продукти, началната препоръчвана доза е 1 mg.

Поддържаща доза

Максималната препоръчвана единична доза е 4 mg, приета с основните хранения.

Общата максимална дневна доза не трябва да превишава 16 mg.

Специфични групи пациенти

Основно репаглинидът се излъчва с жлъчката и следователно не се повлиява от бъбречните нарушения.

Само 8% от приложената единична доза репаглинид се отделя чрез бъбреците и общия плазмен клирънс на продукта намалява при пациенти с нарушена функция на бъбреците. При диабетно болни с бъбречни увреждания инсулиновата чувствителност е повишена и определянето на дозата трябва да се извършва внимателно.

Няма проведени клинични проучвания при пациенти над 75 години или при пациенти с чернодробна недостатъчност (вижте точка 4.4).

Поради липса на данни за безопасност и ефикасност, Репаглинид не се препоръчва при деца под 18 години.



При изтощени или недохранени пациенти началната и поддържащите дози трябва да бъдат умерени и за да се избегнат хипогликемичните реакции се изисква внимателно определяне на дозата.

Пациенти, получаващи други перорални хипогликемиращи продукти (ПХП)

Пациентите могат да преминат директно на репаглинид от други перорални хипогликемиращи продукти. Въпреки това, не съществува точна връзка между дозите на репаглинида и другите перорални хипогликемиращи продукти. Препоръчаната максимална начална доза за пациенти, които преминават на репаглинид е 1 mg, приет преди основните хранения.

Репаглинид може да се прилага в комбинация с метформин, когато кръвната захар не се контролира добре само с метформин. В този случай дозата на метформин трябва да бъде запазена и репаглинид да се прилага едновременно с него. Началната доза репаглинид е 0.5 mg, приет преди основните хранения, като определянето на дозата е в зависимост от отговора на кръвната захар както при монотерапия.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към репаглинид или някое от помощните вещества в Индорин
- Захарен диабет тип 1 (инсулинозависим захарен диабет, IDDM), С-пептид отрицателен
- Диабетна кетоацидоза, с или без кома
- Тежки чернодробни нарушения
- Едновременна употреба с гемфиброзил (вж. точка 4.5.).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Репаглинид трябва да се предписва само когато кръвната захар е лошо контролирана и симптомите на диабета персистират, независимо от адекватните опити с диета, физическа активност и понижаване на теллото.

Репаглинид, подобно на всички други стимулиращи инсулиновата секреция продукти, може да доведе до хипогликемия.

Понижаващият кръвната захар ефект на пероралните хипогликемиращи продукти намалява при пациентите след продължителен прием. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на заболяването или на понижения отговор към продукта. Този феномен е известен като вторичен неуспех, за да се разграничи от първичния неуспех, където лекарството е неефективно при отделния пациент след първия прием. Коригирането на дозата и придържането към необходимите диета и физическа активност, трябва да се преценят, преди даден пациент да се класифицира като вторичен неуспех.

Репаглинидът проявява своето действие чрез краткотрайно свързване със специални рецептори на β -клетките. Употребата на репаглинид в случай на вторичен неуспех от средства, стимулиращи инсулиновата секреция, не е изследвана в клинични проучвания. Няма проведени проучвания за съчетаване на ефекта му с други продукти, стимулиращи инсулиновата секреция и акарбоза.

Проведени проучвания за комбинирана терапия с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони. Въпреки това още не е установен профилът на безопасност в сравнение с други комбинирани терапии.



Комбинираното лечение с метформин е свързано с повишен риск от хипогликемия. Когато пациент, стабилизиран с перорален хипогликемиращ продукт е изложен на стрес като повишена температура, травма, инфекция или хирургическа операция, може да се наруши контролът на кръвната захар. В такъв момент може да се наложи спиране приема на репаглинид и временно приложение на инсулин.

Употребата на репаглинид може да се свърже с повишен заболяемост от остър коронарен синдром (например инфаркт на миокарда) (вижте точки 4.8 и 5.1).

Комбинирана употреба

Репаглинид трябва да се прилага с повишено внимание или да се избягва при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които влияят върху метаболизма на репаглинид (вижте точка 4.5). Ако е наложителна едновременната употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение.

Специфични групи пациенти

Няма проведени клинични проучвания при пациенти с увредена чернодробна функция. Клинични проучвания не са правени при деца и юноши под 18 години, както и при пациенти над 75 години. Следователно не се препоръчва лечение при тези групи пациенти.

При изтощени и недохранени пациенти се препоръчва внимателно титриране на дозата. Първоначалната и поддържащите дози трябва да бъдат умерени (вижте точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти могат да повлияят върху метаболизма на глюкозата. Следователно лекарят трябва да има предвид възможните взаимодействия:

In vitro данните показват, че репаглинидът се метаболизира предимно от CYP2C8, но също и от CYP3A4. Клинични данни при здрави доброволци потвърждават, че CYP2C8 е най-важният ензим, участващ в метаболизма на репаглинида, докато CYP3A4 има незначителна роля, но относителният дял на CYP3A4 може да нарастне при инхибиране на CYP2C8. Следователно, метаболизма, а оттам и клирънса на репаглинида, могат да бъдат изменени от лекарства, повлияващи тези цитохром Р-450 ензими чрез инхибиране или индукция. Специално внимание трябва да се обърне когато едновременно са предписани инхибитори на CYP2C8 и CYP3A4 с репаглинид.

Въз основа на *in vitro* данни репаглинид се проявява като субстрат на активно чернодробно захващане (органичен анион-пренасящ протеин OATP1B1). Лекарствените продукти, които инхибират OATP1B1, също така могат да повишат плазмените концентрации на репаглинид, както е доказано за циклоспорин (виж по-долу).

Следните субстанции могат да усилят и/или удължат хипогликемиращия ефект на репаглинида:

Гемфиброзил, кларитромицин, итраконазол, кетоназол, триметоприм, циклоспорин, други антидиабетични лекарствени продукти, инхибитори на моноаминоксидазата (MAOI), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, НСПВС, октреотид, алкохол и анаболни стероиди.



Едновременното прилагане на гемфиброзил (600 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0.25 mg) увеличава площта на AUC кривата на репаглинид 8.1 пъти и C_{max} 2.4 пъти при здрави доброволци. Времето на полуживот се удължава от 1.3 часа на 3.7 часа и плазмената концентрация на репаглинид на 7^{ия} час се увеличава 28.6 пъти от гемфиброзил. Едновременната употреба на гемфиброзил с репаглинид е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на триметоприм (160 mg два пъти дневно), умерен инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0.25 mg) увеличава площта на AUC кривата, C_{max} и $t_{1/2}$ (съответно 1.6-, 1.4-, и 1.2 пъти), без статистически значими ефекти върху нивото на кръвната захар. Тази липса на фармакодинамичен ефект е наблюдавана при приложение на по-ниска доза репаглинид от терапевтичната. Тъй като профилът на безопасност на тази комбинация не е установен за дози по-високи от 0.25 mg за репаглинид и 320 mg за триметоприм, едновременното им приложение трябва да се избягва. Ако едновременната употреба е наложителна, е необходимо внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение, (вж. Точка 4.4).

Рифампицинът, който е мощен индуктор на CYP3A4, а също и на CYP2C8, действа като индуктор и инхибитор на метаболизма на репаглинида. Седем дневно самостоятелно приложение на рифампицин (600 mg), последвано от добавяне на репаглинид (единична доза 4 mg) на седмия ден, води до намаляване на AUC с 50% (ефект от комбинирана индукция и инхибиция). При приложение на репаглинид 24 часа след последната доза рифампицин, се наблюдава 80% намаление на AUC на репаглинида (ефект от самостоятелна индукция). Затова при едновременно приложение на рифампицин и репаглинид, е необходимо нагласяне на дозата на репаглинида, основано на внимателно наблюдение на концентрацията на глюкоза в кръвта при започване на лечение с рифампицин (остра инхибиция), последващи дози (комбинирана инхибиция и индукция), спиране на лечението с рифампицин (самостоятелна индукция) и до две седмици след спиране на рифампицина, когато индуциращият ефект на рифампицина е изключен. Не е изключено други индуктори, като фенитоин, карбамазепим, фенобарбитал, жълт кантарон да имат подобен ефект.

Ефектът на кетоконазола, прототип на мощен и конкурентен инхибитор на CYP3 върху фармакокинетиката на репаглинида е проучен при здрави доброволци. Едновременното прилагане на 200 mg кетоконазол увеличава AUC и C_{max} на репаглинида 1.2 пъти при промяна в профила на кръвната захар по-малко от 8% (при единична доза 4 mg репаглинид). Едновременното прилагане на 100 mg итраконазол, инхибитор на CYP3A4, също е проучено при здрави доброволци и увеличава AUC 1.4 пъти. Няма наблюдавано значително действие върху нивото на глюкозата при здрави доброволци. При клинично изследване на здрави доброволци едновременното прилагане на 250 mg кларитромицин (мощен инхибитор на CYP3A4), леко увеличава AUC на репаглинида 1.4 пъти и C_{max} 1-7 пъти, и увеличава средното инкрементално AUC на серумния инсулин 1.5 пъти и C_{max} 1-6 пъти. Точният механизъм на взаимодействието не е изяснен.

В проучване, проведено със здрави доброволци, едновременното приложение на репаглинид (единична доза от 0,25 mg) и циклоспорин (многократна доза от 100 mg) повишава AUC и C_{max} на репаглинид съответно около 2.5 и 1.8 пъти. Тъй като взаимодействието не е установено с дози, по-високи от 0,25 mg репаглинид, едновременната употреба на циклоспорин и репаглинид трябва да се избягва.



комбинацията е наложителна, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вижте точка 4.4).

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Едновременното приложение на циметидин, нифедипин, естроген или симвастатин с репаглинид, всичките субстрати на CYP3A4, не променя значително фармакокинетичните параметри на репаглинид.

Репаглинидът няма клинично значим ефект върху фармакокинетичните свойства на дигоксин, теофилин или варфарин при steady state, когато се прилага при здрави доброволци. Следователно не е необходима корекция на дозата на тези съединения при едновременното им приложение с репаглинид.

Следните субстанции могат да намалят хипогликемиращия ефект на репаглинида:

Перорални контрацептиви, рифампицин, барбитурати, карбамазепин, тиазиди, кортикостероиди, даназол, тиреоидни хормони и симпатикомиметици.

Когато тези лекарствени продукти се прилагат или се спира приложението им при пациент, който получава репаглинид, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за промени в гликемичния контрол.

Когато репаглинидът се прилага заедно с други лекарствени продукти, които като него се излъчват основно с жлъчката, трябва да се имат предвид възможните взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

Клинични проучвания с репаглинид при бременни и кърмещи жени не са провеждани. Затова безопасността при бременни жени не може да се оцени. Досега при проучвания при животни, репаглинидът не е проявявал тератогенно действие. При плъхове, изложени на високи дози по време на последния стадий от бременността и по време на кърмене, се наблюдава ембриотоксичност - малформации в развитието на крайниците при фетуси и новородени. В кърмата на опитните животни се открива репаглинид. Поради тази причина репаглинидът трябва да се избягва по време на бременност и да не се използва от жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да взимат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, когато шофират. Това е особено важно при тези, които слабо разпознават или изобщо не разпознават предупредителните симптоми на хипогликемията, или ако често имат епизоди на хипогликемия. При тези обстоятелства трябва да се обмисли уместността да се шофира.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с репаглинид и другите хипогликемиращи лекарствени продукти са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции: Честотата е дефинирана като: Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система:



Много редки: Алергия

Генерализирани реакции на свръхчувствителност (например анафилактични реакции), или имунологични реакции, като например васкулит.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: Хипогликемия

С неизвестна честота: Хипогликемична кома и безсъзнание, вследствие на хипогликемия. Както и при други хипогликемизиращи лекарствени продукти след приложение на репаглинид са наблюдавани хипогликемични реакции. Тези реакции обикновено са леки и лесно се овладяват с прием на въглехидрати. Ако са тежки, изискващи допълнителна външна помощ, може да е необходима инфузия на глюкоза. Появата на тези реакции зависи както при всяко противодиабетно лечение от индивидуални фактори като хранителни навици, дозировка, физическо натоварване и стрес (виж точка 4.4). Взаимодействията с други лекарствени продукти могат да повишат риска от хипогликемия (виж точка 4.5). По време на пост-маркетингов опит, случаи на хипогликемия са докладвани при пациенти на лечение с репаглинид в комбинация с метформин или тиазолидиндион.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: Коремна болка и диария

Много редки: Повръщане и запек

С неизвестна честота: Гадене

Стомашно-чревни оплаквания като коремна болка, диария, гадене, повръщане и запек са докладвани от клинични проучвания. Честотата и тежестта на тези симптоми не се различават от тези, наблюдавани при другите инсулинови секретagoзи.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: Свръхчувствителност

Може да се появят кожни реакции на свръхчувствителност като еритема, сърбеж, обриви и уртикария. Няма причина да се подозира реакция на кръстосана чувствителност със сулфанилурейни лекарствени продукти, поради разлика в тяхната химична структура.

Нарушения на очите:

Много редки: Зрителни нарушения.

Известно е, че промените в нивата на кръвната захар водят до преходни зрителни нарушения, особено в началото на терапията. Такива нарушения са съобщени само в някои случаи след започване на лечението с репаглинид. Нито един такъв случай не е довел до прекратяване на терапията с репаглинид по време на клинични изпитвания.

Сърдечни нарушения

Редки: Сърдечно-съдово заболяване

Диабет тип 2 е свързан с повишен риск от сърдечно-съдово заболяване. В едно епидемиологично проучване, в групата на репаглинид е съобщено за по-висока честота на остър коронарен синдром. Въпреки това причинно-следствената връзка остава неясна (вижте точка 4.4 и 5.1).

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: Нарушена чернодробна функция.



В много редки случаи са докладвани тежки чернодробни нарушения. Въпреки това не е установена причинно следствена връзка с репаглинид.

Много редки: Повишени чернодробни ензими.

Отделни случаи на повишаване на чернодробните ензими са съобщени по време на лечение с репаглинид. Повечето случаи са леки и преходни и много малко пациенти са прекъснали лечението поради повишаване на чернодробните ензими.

4.9 Предозиране

Репаглинид е прилаган със седмично повишаващи се дози от 4 - 20 mg 4 пъти дневно за период от шест седмици. Не са установени проблеми по отношение на безопасността. Тъй като хипогликемия в това проучване не е допусната поради повишения калориен прием, относителното предозиране може да доведе до прекомерен понижавач глюкозата ефект с развитие на хипогликемични симптоми (световъртеж, изпотяване, тремор, главоболие и т.н.). Ако тези симптоми се появят трябва да се предприемат адекватни мерки за корекция на ниската кръвна захар (перорално въглехидрати). Много тежка хипогликемия с гърчове, загуба на съзнание или кома трябва да се лекува с венозно приложение на глюкоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: Производно на карбамоилметил бензоена киселина
АТС код: A10BX02

Репаглинидът е нов краткодействащ перорален, стимулиращ инсулиновата секреция лекарствен продукт. Репаглинидът понижава бързо нивата на кръвната захар чрез стимулиране освобождаването на инсулин от панкреаса, ефект, който зависи от функционирането на β -клетките в панкреасните острови.

Репаглинидът затваря АТФ-зависимите калиеви канали в мембраната на β -клетките чрез свързване на рецептори, различни от тези на другите стимулиращи секрецията на инсулин средства. Това деполяризира β -клетките и води до отваряне на калциевите канали. В резултат на това повишения калциев инфлукс води до секреция на инсулин от β -клетките. При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотпорният отговор към храната настъпва до 30 минути след перорална доза репаглинид. Това води до ефект на понижаване на кръвната захар през целия период на хранене. Повишените нива на инсулин не персистират след хранене. Плазмените нива на репаглинида бързо се понижават и са установени ниски концентрации в плазмата при пациенти с диабет тип 2, 4 часа след приложение.

Дозо-зависимо понижаване на кръвната захар е наблюдавано при пациенти с диабет тип 2, когато се прилага дози от 0.5 до 4 mg репаглинид.

Резултатите от клинично проучване показват, че оптималното дозиране на репаглинид е преди основните хранения (препрандиално приложение).

Дозите обикновено се приемат 15 минути преди хранене, но това време може да варира от непосредствено преди хранене до 30 минути преди това.

Едно епидемиологично проучване предполага повишен риск от остър коронарен синдром при лекувани с репаглинид пациенти в сравнение с тези, лекувани със сулфанилурейни продукти (вижте точка 4.4 и 4.8).



5.2 Фармакокинетични свойства

Репаглинидът бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт, което води до бързо повишаване на плазмената концентрация на лекарствения продукт. Максималната плазмена концентрация се достига до 1 час след приложение. След достигане на максимума, плазменото ниво бързо се понижава и репаглинидът се елиминира за 4-6 часа. Плазменият полуживот е приблизително 1 час.

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира с абсолютната бионаличност pt 63% (CV 11%), малък обем на разпределение 30 L (разпределение във втреклетъчната течност) и бързо елиминиране от кръвта.

При клиничните проучвания се открива значителна разлика между отделните индивиди (60%) по отношение на концентрацията на репаглинида в плазмата. При отделния индивид тази вариабилност е от ниско до умерено изразена (35%) и понеже дозата на репаглинида се определя от клиничния отговор, ефикасността не се влияе от вариабилността.

Времето на задържане на репаглинид е увеличено при пациенти с чернодробна недостатъчност, както и при възрастни пациенти с диабет тип 2. AUC (SD) (частта под кривата) след еднократен прием на 2 mg (4 mg при пациенти с чернодробна недостатъчност) е била 31.4 ng/ml x hr (28.3) при здрави доброволци, 304.9 ng/ml x hr (228.0) при пациенти с чернодробна недостатъчност и 117.9 ng/ml x hr (83.8) при възрастни пациенти с диабет тип 2.

След петдневно прилагане на репаглинид (2 mg/три пъти на ден) при пациенти с тежки увреждания на бъбречната функция (креатининов клирънс :20-39 ml/min), резултатите показват значително двукратно увеличение на експониране (AUC) и времето на полуживот ($t_{1/2}$), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Репаглинидът се свързва в значителна степен с плазмените протеини при хора (повече от 98%).

Не се открива клинично значима разлика във фармакокинетиката на репаглинида, когато се прилага на 0, 15^{та} или 30^{та} минута преди хранене или на гладно.

Репаглинидът почти напълно се метаболизира и нито един от изследваните метаболити не показва клинично значим хипогликемичен ефект.

Репаглинидът и неговите метаболити се екскретират предимно през жлъчката. Само малка част (по-малко от 8%) от приложената доза се появява в урината, предимно като метаболити. По-малко от 1% от лекарствения продукт се установява в изпражненията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни въз основа на конвенционални изследвания за определяне на безопасна фармакология, многократно дозова токсичност, генотоксичност и онкогенен потенциал, не показват особен риск за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Полоксамер 188
Кроскарамелоза натрий
Магнезиев стеарат



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

OPA/Al-PVC/Al блистери. Опаковки от 15, 30, 90, 120, 180 или 270 таблетки, съответно. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA ARZNEIMITTEL AG, Stadastrasse 2-18 D- 61118 Bad Vilbel, Германия

Telephone: ++49-6101-6030

Fax: ++49 6101 603259

Internet: <http://www.stada.de>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА****10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**
Септември 2009