

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

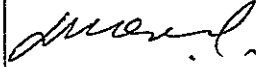
### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Еривиг™ филмирани таблетки

### 2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg lamivudine.

За помощните вещества, виж 6.1.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНАТА ЗАЩИТА И ЛЕКАРСТВЕНА ПОЛИТИКА	
Препоръчителна доза	
Разрешително за употреба № 7585/13.06.07	
639/27.05.03	

### 3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Филмираните таблетки Еривиг 150 mg са бели, с форма наподобяваща диамант и гравирани надпис GX CJ7 върху едната повърхност.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Еривиг е показан за лечение на HIV-инфектирани възрастни и деца, като част от комбинирана антиретровирусна терапия.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

##### ***Възрастни и деца над 12-годишна възраст:***

Препоръчителната доза на Еривиг е 150 mg два пъти дневно.

Алтернативно, Еривиг може да се приема веднъж дневно под формата на таблетка от 300 mg или две таблетки от 150 mg (виж 4.4). Таблетката от 300 mg е подходяща само за терапевтичен режим с един прием дневно.

Пациенти, при които се преминава към режим с един прием дневно трябва да приемат 150 mg два пъти дневно и да преминат на следващата сутрин към прием на 300 mg веднъж дневно. Ако се предпочита един прием дневно вечер, трябва да се приемат 150 mg Еривиг само първата сутрин, последвани от 300 mg вечерта. Ако се вземе решение пациентът да се върне към режим с прием два пъти дневно, той трябва да завърши определеното лечение за деня и да започне прием на 150 mg два пъти дневно от сутринта на следващия ден.

##### ***Деца:***

***На възраст от 3 месеца до 12 години:*** Препоръчителната доза е 4 mg/kg в два приема дневно до максимална дневна доза 300 mg.

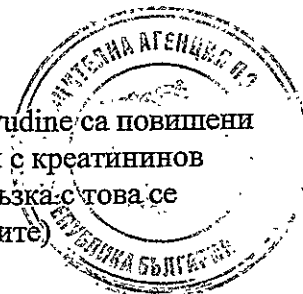
***На възраст под 3 месеца:*** Липсата на достатъчно данни не позволява да се препоръча подходяща дозировка (виж 5.2. Фармакокинетични свойства)

Еривиг се предлага и под формата на перорален разтвор.

Еривиг може да се приема с или без храна.

##### ***Бъбречно увреждане:***

Поради намаления клирънс плазмените концентрации на lamivudine са повишени при пациенти с умерено-тежко бъбречно увреждане. При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min се налага корекция на дозировката и във връзка с това се препоръчва приложение на Еривиг перорален разтвор. (виж. таблиците)



Препоръки за дозиране - Възрастни и деца над 12 години:

Креатининов клирънс (ml/min)	Първа доза	Поддържаща доза
≥ 50	150 mg	150 mg два пъти дневно
от 30 до < 50	150 mg	150 mg веднъж дневно
< 30	Тъй като са необходими дози под 150 mg се препоръчва използване на EpiVir перорален разтвор	

Няма данни за приложението на lamivudine при деца с бъбречно увреждане. На базата на допускане, че клирънсите на креатинина и lamivudine при децата са аналогични на тези при възрастните, се препоръчва дозата при деца с бъбречно увреждане да бъде редуцирана в зависимост от креатининовия клирънс в същите пропорции, както при възрастните.

Препоръки за дозиране - Деца от 3 месеца до 12 години:

Креатининов клирънс (ml/min)	Първа доза	Поддържаща доза
≥ 50	4 mg/kg	4 mg/kg два пъти дневно
от 30 до < 50	4 mg/kg	4 mg/kg веднъж дневно
от 15 до < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg веднъж дневно
от 5 до < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg веднъж дневно
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg веднъж дневно

**Чернодробно увреждане:**

Данните, получени при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане показват, че фармакокинетиката на lamivudine не се повлиява значително от нарушената функция на черния дроб. Следователно не е необходимо коригиране на дозата, освен ако чернодробното увреждане не се съпътства и от бъбречно увреждане.

**4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към lamivudine или към някоя от помощните съставки на продукта.

**4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Не се препоръчва употребата на EpiVir като монотерапия.

При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане, крайният плазмен полуживот на lamivudine е удължен в резултат на намаления клирънс. По тази причина се препоръчва промяна в дозата (Виж дозировка при бъбречно увреждане в 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Дозировка с прием веднъж дневно (300 mg веднъж дневно): В проведено клинично изпитване е установено, че няма разлика между терапевтичните режими на EpiVir, приеман веднъж или два пъти дневно. Тези резултати са били получени при пациенти, които преди това не са били лекувани с антиретровирусна терапия, предимно асимптоматични HIV инфектирани пациенти (CDC stage A).

Пациенти, приемащи EpiVir или някаква друга антиретровирусна терапия, могат да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията и поради това трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със свързани с HIV заболявания.

Пациентите трябва да са уведомени относно липсата на доказателства, че съвременното антиретровирусно лечение, включително EpiVir, предпазва от предаване

на HIV на други лица по полов или кръвен път. Подходящи предпазни мерки трябва да продължат да бъдат прилагани.

**Панкреатит:** Рядко са били наблюдавани случаи на панкреатит. Не е ясно, обаче, дали тези случаи се дължат на антиретровирусното лечение или на основното заболяване. Лечението с Efavir трябва да се преустанови незабавно, ако се появят клинични симптоми или отклонения в лабораторните показатели, подсказващи панкреатит.

**Лактатна ацидоза:** При пациенти, лекувани с нуклеозидни аналози са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, придружена обикновено от хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт (гадене, повръщане и коремна болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (вкл. двигателна слабост).

Лактатната ацидоза е свързана с висока смъртност и може да бъде придружена от панкреатит, чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Лактатацидозата обикновено се наблюдава след няколко месеца лечение.

Лечението с нуклеозидни аналози трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/ лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия, или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

Нуклеозидните аналози трябва да се прилагат с повишено внимание при всички пациенти (особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за развитие на чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (вкл. някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите, ко-инфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин могат да представляват група със специфичен риск.

Необходимо е да се проследява внимателно състоянието на пациентите с повишен риск от лактатна ацидоза.

**Пациенти, едновременно инфектирани и с вируса на хепатит В:** Клинични изследвания и съобщения, получени при регулярното приложение на продукта сочат, че след спиране приема на lamivudine при някои пациенти с хроничен хепатит, причинен от вируса на хепатит В (HBV), могат да се изявят клинични или лабораторни доказателства за възобновяване на хепатита, като по-тежки последствия са възможни при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. В случай че, прилагането на Efavir е преустановено при пациенти, едновременно инфектирани и с вируса на хепатит В, е необходимо периодично наблюдение на чернодробните функционални тестове и маркерите на HBV репликацията.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Вероятността за метаболитни взаимодействия е ниска поради ограничения метаболизъм и слабото свързване с плазмените протеини, както и поради почти пълния бъбречен клирънс.

Умерено увеличение на  $C_{max}$  (28 %) на zidovudine е било наблюдавано при едновременно прилагане на lamivudine, но общата експозиция (AUC) не се променя значимо. Zidovudine не оказва влияние върху фармакокинетиката на lamivudine (виж. 5.2 Фармакокинетични свойства).

Възможността за взаимодействия с други лекарствени продукти, прилагани едновременно, трябва да се има предвид, особено когато основният път на елиминиране е активната бъбречна секреция чрез системата на транспорт на органични катиони,

напр. trimethoprim. Други лекарства (напр. ranitidine, cimetidine) се елиминират само частично чрез този механизъм и е доказано, че не взаимодействат с lamivudine. Нуклеозидните аналози (напр. didanosine и zalcitabine) като zidovudine не се елиминират чрез този механизъм и е малко вероятно да взаимодействат с lamivudine.

Прилагането на trimethoprim /sulphamethoxazole 160mg/800mg води до 40 % повишаване на експозицията на lamivudine, дължащо се на trimethoprim; сулфаметоксазоловата съставка не взаимодейства. Не се налага коригиране на дозата на lamivudine, освен при пациенти с бъбречно увреждане (виж. 4.2. Дозировка и начин на приложение). Lamivudine не повлиява фармакокинетиката на trimethoprim и sulphamethoxazole. Когато е наложително едновременното приложение, пациентите трябва да се проследяват клинично. Едновременното прилагане на lamivudine с високи дози co-trimoxazole за лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* и токсоплазмоза трябва да се избягва.

СУРЗА не участва в метаболизма на lamivudine, което прави малко вероятни взаимодействията с лекарства, метаболизирани от тази система (напр. протеазни инхибитори).

Едновременното приложение на lamivudine с ganciclovir или foscarnet, приложени интравенозно, не се препоръчва до получаване на повече информация.

Lamivudine може да инхибира вътреклетъчното инхибиране на zalcitabine при едновременно приложение на двата лекарствени продукта. Затова не се препоръчва приложение на Efavir в комбинация със zalcitabine.

#### 4.6. Бременност и кърмене

**Бременност:** Безопасността на lamivudine за бременността при човека не е установена. Репродуктивните изследвания при опитни животни не са показали данни за тератогенност и ефект върху мъжкия или женския фертилитет. Lamivudine индуцира равна ембрионална смъртност при въвеждането му на бременни зайци при нива на експозиция, сравними с тези, достигнати при човека. В резултат на пасивното преминаване на lamivudine през плацентата, стойностите на концентрацията на lamivudine в серума на новороденото при раждането са съпоставими с тези в серума на майката и в проба, взета от пъпната връв.

Въпреки че, репродуктивните изследвания върху опитни животни не винаги могат да предскажат ефекта върху човек, прилагането по време на първите три месеца от бременността не се препоръчва.

**Кърмене:** След перорално приложение lamivudine е бил екскретиран в кърмата в концентрации подобни на тези, установени в серума. Тъй като lamivudine, както и вирусът преминават в кърмата, препоръчва се майки, приемащи Efavir, да не кърмят децата си. Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания за ефектите на lamivudine върху способността за шофиране или работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на лечение на HIV-заболяване с Efavir. За много от тях не е ясно дали са свързани с Efavir, с други лекарства, приемани едновременно или се дължат на основното заболяване.



Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението са изброени по-долу в зависимост от телесната система, органната група и абсолютна честота. Честотите се определят като много чести (над 10 %), чести (от 1 до 10 %), не чести (от 0,1 до 1 %), редки (от 0,01 до 0,1 %) и много редки (под 0,01 %).

#### **Кръвна и лимфна система**

*Не чести:* неутропения и анемия (понякога тежки), тромбоцитопения

*Много редки:* изолирана аплазия на червените кръвни клетки.

#### **Нервна система**

*Чести:* главоболие, безсъние

*Много редки:* периферна невропатия или парестезия.

#### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:**

*Чести:* кашлица, симптоми от страна на носа.

#### **Храносмилателна система:**

*Чести:* гадене, повръщане, коремна болка или спазми, диария.

*Редки:* покачавне стойностите на серумната амилаза. Съобщавани са случаи на панкреатит.

#### **Жлъчно-чернодробни нарушения**

*Не чести:* покачване стойностите на чернодробните ензими (AST, ALT)

*Редки:* хепатит.

#### **Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан:**

*Чести:* обрив, алопеция.

#### **Опорно-двигателна система**

*Чести:* артралгия, мускулни смущения

*Редки:* рабдомиолиза.

#### **Общи нарушения:**

*Чести:* умора, неразположение, треска.

При приложение на нуклеозидни аналози се описват случаи на лактатна ацидоза (в някои случаи с фатален изход), които се придружават обикновено от значителна хепатомегалия и чернодробна стеатоза (виж 4.4).

### **4.9. Предозиране**

Прилагането на lamivudine в много високи дози при острите проучвания за токсичност с животни не е довело до органна токсичност. Има ограничени сведения за последиците от остро предозиране при човека. Не е наблюдаван летален изход и пациентите са се възстановили. След такова предозиране не са установени специфични признаци или симптоми.

В случай на предозиране състоянието на пациента трябва да се проследява и според нуждата да се прилага стандартното поддържащо лечение. Тъй като lamivudine може да се отстрани чрез диализа, при лечение на предозирането може да се използва продължителна хемодиализа, въпреки че това не е проучвано.

## **5. Фармакологични свойства**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група - нуклеозиден аналог, АТС код: J05A F05



Lamivudine е нуклеозиден аналог, активен срещу човешкия имунодефицитен вирус (HIV) и вируса на хепатит В (HBV). Lamivudine се метаболизира вътреклетъчно до lamivudine 5'-triphosphate, като основният му механизъм на действие е прекъсването на веригата на обратната транскрипция на HIV. Трифосфатът притежава селективна инхибираща активност срещу репликацията на HIV-1 и HIV-2 *in vitro*. Той е активен и срещу резистентни на zidovudine клинични изолати на HIV. Lamivudine в комбинация със zidovudine проявява синергично анти- HIV действие срещу клинични изолати в клетъчна култура.

HIV-1 резистентността към lamivudine е свързана с развитието на M184V аминокиселинна промяна в близост до активния център на вирусната обратна транскриптаза. Този вариант се появява както *in vitro*, така и при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща lamivudine. M184V мутантите проявяват значително намалена чувствителност към lamivudine и отслабена вирусна репликативна способност *in vitro*. Изследванията *in vitro* показват, че резистентни на zidovudine вирусни изолати могат да станат чувствителни към zidovudine, когато едновременно придобиват резистентност към lamivudine. Не е установено клиничното значение на тези данни.

Кръстосаната резистентност, причинена от M184V RT, е ограничена в групата на антиретровирусните лекарства, инхибитори на обратната транскриптаза. Zidovudine и stavudine запазват антиретровирусното си действие срещу резистентни към lamivudine HIV-1. Abacavir запазват антиретровирусното си действие срещу резистентни към lamivudine HIV-1, само с M184V мутация. M184V RT мутантите проявяват < 4-кратно намаление на чувствителността към didanosine и zalcitabine. Не е установено клиничното значение на тези данни. *In vitro* изследванията за чувствителност не са стандартизирани и резултатите могат да варират в зависимост от методологични фактори.

*In vitro* lamivudine показва ниска цитотоксичност към периферните лимфоцити в кръвта, към зрелите лимфоцити и моноцито-макрофагеални клетъчни линии и към редица родоначални клетки в костния мозък.

#### Клиничен опит:

В клинични изпитвания е установено, че комбинацията lamivudine със zidovudine намалява HIV-1 вирусното натоварване и повишава броя на CD4 клетките. Окончателните данни от клиничните изпитвания показват че lamivudine в комбинация със zidovudine значително намалява риска от прогресиране на болестта и смъртността.

Резултати от клинични изпитвания показват, че комбинацията на lamivudine със zidovudine забавя появата на изолати, резистентни към zidovudine, при лица, които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти.

Lamivudine е широко използван като част от антиретровирусна комбинирана терапия с други антиретровирусни агенти от същия клас (нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза) или от различни класове (протеазни инхибитори, не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза).

Установена е ефективност на антиретровирусна терапия, състояща се от няколко лекарства, вкл. lamivudine, при пациенти които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти и при пациенти с с M184V мутанти на HIV.



Връзката между *in vitro* чувствителността на HIV към lamivudine и клиничният отговор към терапия, включваща lamivudine, продължава да бъде проучвана.

Установена е ефикасност на терапия с lamivudine в доза 100 mg веднъж дневно при възрастни пациенти с хронична HBV инфекция (за подробни данни от клиничните изпитвания, виж лекарствената информация на Zeffix). За лечението на HIV инфекцията, обаче, е установено, че само дневна доза от 300mg lamivudine (в комбинация с други антиретровирусни агенти) е ефикасна.

Lamivudine не е проучван специално при HIV пациенти, ко-инфектирани с HBV.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** Lamivudine се резорбира добре в червата и бионаличността на перорално приложения lamivudine при възрастни обикновено е между 80 и 85 %. След перорално приложение средното време ( $t_{max}$ ) за достигане на максимални серумни концентрации ( $C_{max}$ ) е около един час. При терапевтични дози, т.е. 4 mg/kg дневно (като два приема на 12 часа),  $C_{max}$  е приблизително 1,5 - 1,9  $\mu\text{g/ml}$ .

Таблетките от 150 mg са биоеквивалентни и доза пропорционални на таблетките от 300 mg по отношение на  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$  и  $t_{max}$ .

Едновременното прилагане на lamivudine с храна води до намаляване на  $t_{max}$  и снижаване на  $C_{max}$  (понижение с 47 %). Бионаличността на lamivudine, обаче (базирана на AUC) не се повлиява.

Едновременната употреба на zidovudine води до увеличение на експозицията на zidovudine с 13 % и повишение на максималните плазмени нива с 28 %. Счита се, че това не е от значение за безопасността на пациента и поради това не е необходимо коригиране на дозата.

**Разпределение:** При изследвания след интравенозно приложение средният обем на разпределение е 1,3 l/kg. Наблюдаван е среден плазмен полуживот от 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на lamivudine е приблизително 0,32 l/kg/h, с преобладаващо отделяне през бъбреците (>70 %) чрез системата на транспорт на органични катиони.

Lamivudine показва линейна фармакокинетика при дозови граници, надхвърлящи терапевтичните, както и ограничено свързване с албумина - главния плазмен протеин (<16 % - 36 % със серумния албумин при изследвания *in vitro*).

Има ограничени данни за проникване на lamivudine в централната нервна система и за достигането му до цереброспиналната течност. Средното отношение на концентрациите на lamivudine цереброспинална течност/серум 2-4 часа след перорално приложение е приблизително 0,12. Действителната степен на проникване, както и връзката с клиничната ефективност, са неизвестни.

**Метаболизъм:** Активният метаболит, вътреклетъчният lamivudine triphosphate, притежава удължен терминален полуживот в клетката (16-19 часа) в сравнение с плазмения полуживот на lamivudine (5-7 часа). При 60 здрави възрастни доброволци е установено, че Epiriv 300 mg, приет веднъж дневно е фармакокинетично еквивалентен в равновесно състояние с Epiriv 150 mg, приет два пъти дневно по отношение на  $AUC_{24}$  и  $C_{max}$  на вътреклетъчния трифосфат.

Lamivudine се отделя предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Вероятността от метаболитни лекарствени взаимодействия е ниска поради слабата степен на метаболизиране в черния дроб (5-10 %) и на свързване с плазмените протеини.



**Елиминирани:** Проучванията при пациенти с бъбречно увреждане показват, че отделянето на lamivudine се повлиява от нарушената бъбречна функция. Препоръчителната схема на дозиране при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min е показана в раздела Дозиране (виж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Взаимодействието с trimethoprim, съставна част на co-trimoxazole, води до увеличение с 40 % на експозицията на lamivudine в терапевтични дози. Това не изисква коригиране на дозата, освен ако пациентът има и бъбречно увреждане (виж. 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие и коригиране на дозата при бъбречно увреждане в раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение). Прилагането на co-trimoxazole с lamivudine при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се прецени внимателно.

**Фармакокинетика при деца:** В общи линии фармакокинетиката на lamivudine при деца е подобна на тази при възрастни. Абсолютната бионаличност обаче (около 55-65 %) е по-ниска при пациенти под 12 години. Освен това стойностите на клирънса на lamivudine при по-малки пациенти са по-големи и намаляват с възрастта, доближавайки се до тези при възрастни около 12-та година. Тези различия обуславят препоръчителната доза от 8 mg/kg/24h за деца от 3 месеца до 12 години, която води до подобни експозиции при деца и възрастни (средна AUC около 5000 ng.h/ml).

Фармакокинетичните данни за пациенти на възраст под три месеца са ограничени. При новородени на възраст една седмица клирънсът на lamivudine при перорален прием е по-малък в сравнение с този при по-големи деца. Това вероятно се дължи на незрялост на бъбречната функция и вариабилна резорбция. Ето защо, за да се постигнат еднакви експозиции при възрастни и деца, препоръчителната доза за новородени е 4 mg/kg/ден. Оценките на гломерулната филтрация предполагат, че за да се постигне еднаква експозиция при възрастни и деца, препоръчителната доза за деца на възраст на и над шест седмици може да бъде 8 mg/kg/ден.

**Фармакокинетика при бременни:** При перорално приложение фармакокинетиката на lamivudine в периода на късна бременност е подобна на тази при пациентки, които не са бременни.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Прилагането на lamivudine във високи дози върху опитни животни по време на токсикологичните изследвания не е било свързано със значителна органна токсичност. При най-високите дозови нива са наблюдавани незначителни ефекти върху показателите на чернодробната и бъбречната функция, понякога заедно с намаление на теглото на черния дроб. Отбелязаните клинично значими ефекти са намаление на червените кръвни клетки и неутропения.

Lamivudine няма мутагенен ефект при бактериалните тестове, но както много нуклеозидни аналози, е показал мутагенна активност при цитогенетичните тестове *in vitro* и при теста с миши лимфом. Lamivudine не е бил генотоксичен *in vivo* в дози, водещи до плазмени концентрации около 30 - 40 пъти по-високи от клинично очакваните плазмени нива. Тъй като мутагенната активност на lamivudine *in vitro* не е била потвърдена при опити *in vivo*, стигнало се е до заключението, че lamivudine не би трябвало да представлява риск от генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него.

В продължителните проучвания на канцерогенност при плъхове и мишки lamivudine не е показал канцерогенен потенциал, който да може да се отнесе спрямо човека.





## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощно вещество	Количество в една таблетка	Референтни стандарти
<i>Сърцевина на таблетката:</i>		
Microcrystalline Cellulose (E460)	138.75	PhEur
Sodium Starch Glycolate (gluten free)	9.00	BP
Magnesium Stearate (E572)	2.25 "	PhEur
<i>Филмиращо покритие на таблетката:</i>		
Opadry YS-1-7706-6 white	6,75 – 8,25	In-house
- Hypromellose (E464)		PhEur
- Titanium Dioxide (E171)		PhEur
- Macrogol		PhEur
- Polysorbate 80 (E433)		PhEur

### 6.2. Несъвместимости

Няма описани.

### 6.3. Срок на годност

5 години.

### 6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява при температура, над 30 °C.

### 6.5. Данни за опаковката

Картонени кутии, съдържащи бели бутилки от полиетилен с голяма плътност (HDPE) и с капачка, непозволяваща отваряне от деца. Всяка опаковка съдържа 60 таблетки филмирани.

### 6.6. Препоръки при употреба

Няма специални указания.

## 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.  
Greenford, Middlesex,  
UB6 0NN, UK

## 8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

9700081

## 9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

В България - 17.03.1997 г.

Страните от Европейския Съюз EU/1/96/015/001 - август 1996 г.

## 10. Дата на (частична) актуализация на текста

22/08/2002

