

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

MASSIDO/МАСИДО 5 mg таблета

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 5 mg небиволол (во форма на небиволол хидрохлорид).  
Експципиент(и) со потврдено дејство: 143,75 mg лактоза монохидрат.

За целосната листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Таблета.

Бели до белузлави, тркалезни, необложени таблети со втисната вкрстена делбена линија на двете страни.

Таблетата може да се подели на еднакви дози.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1. Терапевтски индикации

##### Хипертензија

- Лекување есенцијална хипертензија.

##### Хронична срцева слабост

- Лекување лесна до умерено тешка, стабилна, хронична срцева слабост, како додаток на терапијата кај постари пациенти ( $\geq 70$  години).

#### 4.2. Дозирање и начин на примена

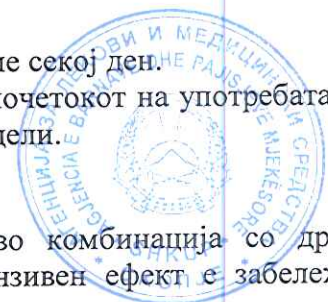
##### Есенцијална хипертензија

##### *Возрасни*

Дневна доза е 1 таблета (5 mg) и најдобро е да се зема во исто време секој ден.  
Антихипертензивниот ефект се забележува по 1 до 2 недели од почетокот на употребата на лекот. Во некои случаи, оптималниот ефект се постигнува по 4 недели.

##### *Комбинација со други антихипертензивни лекови*

Бета-блокаторите може да се применуваат самостојно или во комбинација со други антихипертензивни лекови. Досега, дополнителен антихипертензивен ефект е забележан само кога Масидо се комбинира со 12,5 до 25,0 mg хидрохлоротијазид.



### ***Пациенти со бубрежна инсуфициенција***

Препорачана почетна дневна доза за овие пациенти е 2,5 mg. Доколку е потребно, дневната доза може да се зголеми на 5 mg.

### ***Пациенти со хепатална инсуфициенција***

Не постојат доволно податоци за дозирањето на небиволол кај овие пациенти. Од тие причини, примената на Масидо кај нив е контраиндицирана.

### ***Постари пациенти***

Кај пациентите постари од 65 години препорачаната почетна доза изнесува 2,5 mg дневно. Доколку е потребно, дневната доза може да се зголеми на 5 mg. Меѓутоа, со оглед на ограниченото искуство во примената на овој лек кај пациенти постари од 75 години, при терапијата со овој лек треба да се обрне посебно внимание и овие болни мора внимателно да се следат.

### ***Деца и адолесценти***

Ефикасноста и безбедноста на Масидо кај деца и кај адолесценти помлади од 18 години не е докажана. Затоа, примената на Масидо кај деца и кај адолесценти не се препорачува.

### ***Хронична срцева слабост***

Лекувањето хронична срцева слабост треба да започне со постепено зголемување на дозата сè до постигнување на оптималната доза на одржување. Пациентите со хронична срцева слабост треба да имаат стабилна состојба во период од 6 недели. Се препорачува терапијата на хронична срцева слабост да ја води лекар со искуство.

Кај пациентите кои користат комбинирана кардиоваскуларна терапија којашто вклучува диуретици и/или дигоксин и/или АКЕ-инхибитори и/или антагонисти на ангиотензин II, дозирањето на наведените лекови мора да биде стабилизирано во текот на две недели пред почетокот на терапијата со Масидо.

Почетното одредување на дозата треба да се направи според следниот режим во интервали од 1 до 2 недели во зависност од реакцијата на пациентот:

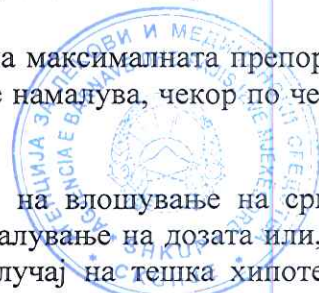
Почетна доза од 1,25 mg небиволол (1/4 таблета) се зголемува на 2,5 mg (1/2 таблета), подоцна на 5 mg еднаш на ден и потоа 10 mg еднаш на ден.

Максималната препорачана доза на небиволол е 10 mg еднаш дневно.

Почетокот на терапијата и секое зголемување на дозата треба да се спроведе од страна на искусен лекар, со следење на пациентот во период од најмалку 2 часа, во којшто треба да се осигура клиничката состојба да остане стабилна (особено крвниот притисок, срцевиот ритам, нарушената срцева спроводливост, знаците на влошување на срцевата слабост).

Појавата на несакани ефекти може да ја ограничи примената на максималната препорачана доза. Ако е неопходно, постигнатата доза може постепено да се намалува, чекор по чекор, и пак да се воведе ако е неопходно.

Во време на фазата на приспособување на дозата, во случај на влошување на срцевата слабост или неподнесување на лекот, прво се препорачува намалување на дозата или, ако е неопходно, веднаш да се прекине употребата на лекот (во случај на тешка хипотензија,



влошување на срцевата слабост со акутен белодробен едем, кардиоген шок, симптоматска брадикардија или АВ блок).

Лекувањето на хронична срцева слабост со небиволол вообичаено е долготрајно.

Терапијата со небиволол не смее нагло да се прекине затоа што може да предизвика транзиторно влошување на срцевата слабост. Ако терапијата мора да се прекине, дозата може постепено да се намали на половина во период од една недела.

#### ***Пациенти со бубрежна инсуфициенција***

Не е потребно приспособување на дозата во случај на лесна и на умерено тешка бубрежна слабост, затоа што почетното определување на дозата до постигнување на дозата на одржување е во зависност од индивидуалните особености на пациентот. Нема искуство за примена на небиволол кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (серумски креатинин  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ ). Затоа, примената на Масидо кај овие пациенти не се препорачува.

#### ***Пациенти со хепатална инсуфициенција***

Податоците за примена на небиволол кај пациенти со хепатална инсуфициенција се многу ограничени. Затоа, примената на Масидо кај овие пациенти е контраиндицирана.

#### ***Постари лица***

Не е потребно приспособување на дозата затоа што почетното определување на дозата на одржување е индивидуално.

#### ***Деца и адолесценти***

Ефикасноста и безбедноста на Масидо кај деца и кај адолесценти помлади од 18 години не е докажана. Нема достапни податоци. Затоа, примената на Масидо кај деца и кај адолесценти не се препорачува.

#### ***Начин на примена***

Перорална употреба.

Таблетите може да се земат со оброк.

### **4.3. Контраиндикации**

- Преосетливост на активната супстанција или на кој било од ексципиентите на лекот наведени во делот 6.1.
- Црнодробна инсуфициенција или нарушена црнодробна функција.
- Акутна срцева слабост, кардиоген шок или епизоди на декомпензирана срцева слабост кои бараат и.в. инотропна терапија.

Покрај тоа, како и другите  $\beta$ -блокатори, Масидо е контраиндициран кај:

- синдром на болен синусен јазол (sick sinus syndrome), вклучувајќи и синоатријален блок;
- срцев блок од II и од III степен (доколку не е имплантиран пејсмејкер);
- бронхоспазам и бронхијална астма во анамнезата;
- нелекуван феохромоцитом;
- метаболна ацидоза;
- брадикардија (пулс  $< 60$  удари во минута, пред почетокот од терапијата);
- хипотензија (систолен крвен притисок  $< 90 \text{ mmHg}$ );



- тешки нарушувања на периферната циркулација.

#### 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Видете го и делот 4.8 Несакани дејства.

Предупредувања и мерки на претпазливост коишто генерално се однесуваат на  $\beta$ -адренергичните агонисти, се следните:

##### Анестезија

Продолжувањето на ефектот на  $\beta$ -блокаторите го намалува ризикот од аритмија за време на воведувањето во анестезија и интубацијата.

Доколку терапијата со  $\beta$ -блокатори треба да се прекине за време на предоперативната подготовка, нивната употреба треба да престане најмалку 24 часа пред операцијата.

Посебна претпазливост е потребна доколку се користат анестетици кои предизвикуваат депресија на миокардот. Пациентот може да биде заштитен од ефектот на вагална реакција со интравенска администрација на атропин.

##### Кардиоваскуларни болести

$\beta$ -блокаторите, вообичаено, не треба да се користат кај пациенти со нелекувана конгестивна срцева слабост (CHF), освен ако нивната состојба не е стабилизирана.

Кај болни со исхемична болест на срцето, терапијата со  $\beta$ -блокатори треба постапно да се прекинува во период од 1 до 2 недели. Доколку е неопходно, истовремено може да се започне заменска терапија, со цел да се спречи егзацербација на ангина пекторис.

$\beta$ -адренергичните антагонисти може да предизвикаат брадикардија. Ако срцевата фреквенција се намали под 50 – 55 удари во минута во состојба на мирување и/или ако пациентот пројави симптоми коишто упатуваат на брадикардија, дозата треба да се намали.

$\beta$ -адренергичните антагонисти треба да се користат со особена претпазливост кај:

- пациенти со нарушување на периферната циркулација (Рејндова болест или Рејндов синдром, интермитентна клаудикација) затоа што може да дојде до нивно влошување;
- пациенти со АВ блок од I степен поради негативниот ефект на  $\beta$ -адренергичните блокатори на времето на спроведување на импулсот во срцето;
- пациенти со Принцметалова ангина, поради неантагонизираната вазоконстрикција на коронарните артерии предизвикана од стимулација на  $\alpha$ -рецепторите.  $\beta$ -адренергичните блокатори можат да го зголемат бројот или да го продолжат времетраењето на агинозните напади.

Комбинирана терапија на небиволол со антагонисти на калциумските канали од типот на верапамил или дилтијазем, антиаритмици од I класа и антихипертензивни од централен тип не се препорачува. За повеќе детали, видете го делот 4.5.



дејство може да ја влоши срцевата слабост со намалување на централниот симпатички тонус (намалување на срцевата фреквенција и минутниот волумен, вазодилатација) (видете го делот 4.4). При ненадеен прекин на терапијата со овие лекови, особено ако претходи на прекилот на  $\beta$ -блокаторот, може да настане „rebound“ хипертензија.

#### **Комбинации коишто треба да се користат со претпазливост**

- *Антиаритмици од III класа (амиодарон)*: можност за засилување на ефектот врз времето на атриовентрикуларно спроведување.
- *Испарливи анестетици – халогениди*: истовремената употреба на  $\beta$ -адренергични антагонисти и анестетици може да ја ослаби рефлексната тахикардија и да го зголеми ризикот од хипотензија (видете го делот 4.4). По правило, треба да се одбегнува ненадеен прекин на терапијата со  $\beta$ -блокатори. Анестезиологот треба да биде информиран дека пациентот прима Масидо.
- *Инсулин и орални антидијабетици*: иако небиволол не влијае на гликемијата, истовремената употреба може да прикрие некои од симптомите на хипогликемија (палпитации, тахикардија).
- *Баклофен (антиспастик), амифостин (антинеопластичен лек)*: истовремената употреба со антихипертензивни може да предзвика зголемен пад на крвниот притисок. Според тоа, дозата на антихипертензивот треба да биде приспособена.

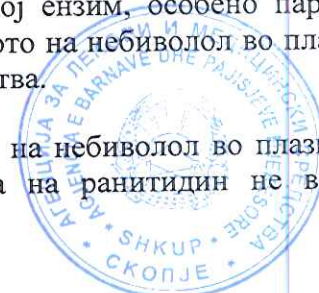
#### **Комбинации коишто треба да бидат разгледани**

- *Гликозиди на дигиталис*: кога се комбинираат со  $\beta$ -адренергични блокатори можат да го зголемат времето на предкоморно-коморна спроводливост. Клиничките студии не покажале никакви докази за интеракција со небиволол. Небиволол не влијае на фармакокинетиката на дигоксин.
- *Антагонисти на калциумски канали од дихидропиридински тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, ниркадипин, нимодипин, нитрендипин)*: истовремената употреба може да го зголеми ризикот за хипотензија. Можноста за дополнително влошување на коморната пумпна функција кај пациенти со срцева слабост не може да се исклучи.
- *Антипсихотици, антидепресиви (трициклични антидепресиви, барбитурати и фенотијазини)*: истовремената употреба може да го зголеми хипотензивниот ефект на  $\beta$ -блокаторите (адитивен ефект).
- *Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)*: немаат влијание врз хипотензивниот ефект на небиволол.
- *Симпатикомиметици*: истовремената употреба може да го спречи дејството на  $\beta$ -блокаторите.  $\beta$ -адренергичните лекови можат да предзвикаат неопонирана  $\alpha$ -адренергична активност на симпатикомиметиците со дејство на  $\alpha$  и  $\beta$ -рецепторите (ризик од хипотензија, тешка брадикардија и срцев блок).

#### **Фармакокинетски интеракции**

Земајќи предвид дека во метаболизмот на небиволол учествува изоензимот CYP2D6, паралелната употреба на лекови коишто го инхибираат овој ензим, особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и кинидин, може да го зголеми нивото на небиволол во плазмата, а со тоа и ризикот за тешка брадикардија и други несакани дејства.

Истовремената употреба со циметидин го зголемува нивото на небиволол во плазмата, без промена на клиничкото дејство. Истовремената употреба на ранитидин не влијае на



фармакокинетиката на небиволол. Земајќи предвид дека Масидо се зема со оброк, а антацидот помеѓу оброци, истовремената употреба на двата лека е возможна.

При комбинирана употреба на небиволол и никардипин, нивото на двата лека во плазмата е лесно зголемено, но без промена на клиничкиот ефект. Истовремената употреба на алкохол, фуросемид или на хидрохлоротиазид не влијае на фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не влијае на фармакокинетиката и на фармакодинамиката на варфарин.

#### **4.6. Плодност, бременост и доење**

##### Бременост

Фармаколошкото дејство на небиволол може да биде штетно за бременоста и/или за фетусот или за новороденчето.  $\beta$ -блокаторите ја намалуваат плацентарната перфузија, што е поврзано со застој во развојот на фетусот, интраутерина смрт, абортус или со предвремено породување. Несаканите ефекти (на пр. хипогликемија или брадикардија) може да се појават кај фетусот или кај новороденчето. Ако терапијата со  $\beta$ -адренергични антагонисти е неизбежна, се препорачуваат селективни блокатори на  $\beta_1$  рецепторите.

Небиволол не треба да се користи за време на бременоста доколку не е јасно индициран. Ако терапијата со небиволол е неопходна, потребно е следење на утероплацентарниот проток на крв и растот на плодот. Во случај на штетно дејство врз бременоста или врз плодот, треба да се земе предвид друга терапија. Новороденчето треба внимателно да се следи. Симптомите на хипогликемија и на тахикардија вообичаено се очекуваат во првите три дена.

##### Доење

Студии на животни докажале дека небиволол се излучува во млекото. Не е познато дали небиволол се излучува во мајчиното млеко кај луѓето. Повеќето  $\beta$ -блокатори, особено липофилните соединенија, какви што се небиволол и неговите метаболити, се сретнуваат во мајчиното млеко во различен степен. Не може да се утврди ризикот за новороденчето/доенчето. Поради тоа, мајки коишто употребуваат небиволол не треба да дојат.

##### Плодност

Небиволол немал никакво влијание врз плодноста кај стаорци, освен во дози неколку пати повисоки од максималните дози препорачани кај човекот, при што биле забележани несакани ефекти врз машките и женските репродуктивни органи кај стаорци и глувци. Влијанието на небиволол врз плодноста на човекот е непозната.

#### **4.7. Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини**

Не се спроведени студии за утврдување на влијанието на небиволол врз способноста за возење и за ракување со машини. Фармакодинамските студии покажале дека Масидо не влијае на психомоторната функција. При возење и при ракување со машини треба да се има предвид дека понекогаш може да се појави вртоглавица и замор.



#### 4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства на Масидо се наведени одделно за хипертензија и за хронична срцева слабост поради различноста на заболувањата за коишто се користи.

##### Хипертензија

Досега пријавените несакани дејства, коишто најчесто се од лесен до умерено тежок степен, се табеларно прикажани подолу, класифицирани по органски системи и подредени по нивната фреквентност.

Органски системи	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Помалку чести ( $\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$ )	Многу ретки ( $\leq 1/10\ 000$ )	Непознати
Нарушувања на имунолошкиот систем				ангионевротски едем, хиперсензитивност
Психијатриски нарушувања		кошмари, депресија		
Нарушувања на нервниот систем	главоболка, вртоглавица, парестезии		синкопа	
Нарушувања на очите		нарушен вид		
Срцеви нарушувања		брадикардија, срцева слабост, забавено АВ спроводување/ АВ блок		
Васкуларни нарушувања		хипотензија, (влошување на) интермитентна клаудикација		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	диспнеја	bronхоспазам		
Гастроинтестинални нарушувања	констипација, гадење, дијареја	диспепсија, подуеност, повраќање		
Нарушувања на кожата и на поткожните ткива		пруритус, еритематозен исип	влошување на псоријазата	уртикарија
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките		импотенција		
Општи нарушувања и промени коишто се појавуваат на местото на апликација	замор, едеми			

При употреба на некои  $\beta$ -блокатори пријавени се и следните несакани дејства: халуцинации, психози, конфузност, ладни/цијанотични екстремитети, Raynaud-ов феномен, суви очи и окуло-мукокутана токсичност како кај практолол.

##### Хронична срцева слабост



треба да се земе предвид интравенска администрација на глукагон, со доза од 50 до 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Ако е потребно, интравенската инјекција може да се повтори по еден час, а подоцна, ако е потребно, може да следи и интравенска инфузија со глукагон во доза од 70  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Во екстремни случаи на брадикардија резистентна на терапијата, може да се вгради пејсмејкер.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

### 5.1. Фармакодинамски својства

**Фармакотерапевтска група:**  $\beta$ -блокатори, селективни.

**АТЦ код:** C07AB12

Небиволол е рацемат на два енантиомери, SRRR-небиволол (или Д-небиволол) и RSSS-небиволол (или Л-небиволол). Со тоа се комбинираат две фармаколошки дејства:

- компетитивен и селективен  $\beta$ -рецепторски антагонизам. Овој ефект се должи на SRRR-енантиомерот (Д-енантиомерот).
- лесно вазодилаторно дејство како резултат на интеракција со Л-аргинин – азотен оксид.

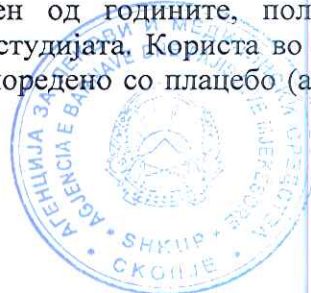
Единечна и повторена доза на небиволол ги намалува срцевата фреквенција и крвниот притисок во мирување и при напор кај нормотензивни лица и кај хипертензивни пациенти. Антихипертензивниот ефект се одржува за време на хронична терапија.

Во терапевтски дози со небиволол не се појавува  $\alpha$ -адренергичен антагонизам.

При акутна и при хронична терапија со небиволол кај хипертензивни пациенти, системскиот васкуларен отпор се намалува. И покрај намалувањето на срцевата фреквенција, редуцијата на минутниот волумен во мирување и при напор може да биде ограничена поради зголемување на ударниот волумен. Клиничката важност на оваа хемодинамска разлика, споредено со други антагонисти на  $\beta_1$ -рецепторите, сè уште не е целосно утврдена.

Кај хипертензивни пациенти небиволол го засилува NO-посредуваниот васкуларен одговор на ацетилхолинот (ACh), кој е намален кај пациентите со ендотелијална дисфункција.

Во плацебо-контролирана студија за морталитет и морбидитет, којашто вклучила 2 128 пациенти постари од 70 години (просечна старост 75,2 години) со стабилна хронична срцева слабост, со или без нарушена левокоморна ејекциона фракција LVEF (просечна LVEF:  $36 \pm 12,3\%$ , со следната дистрибуција: LVEF  $< 35\%$  кај 56% од пациентите, LVEF помеѓу 35% и 45% кај 25% од пациентите; и LVEF  $> 45\%$  кај 19% од пациентите), во период од 20 месеци, небиволол споредено со стандардната терапија значително го продолжил времето до настапување смрт или до хоспитализација на пациентот поради кардиоваскуларни причини (примарна точка за проценка на ефикасност) со релативно намалување на ризикот од 14% (апсолутно намалување од 4,2%). Ова намалување на ризикот настанало по 6 месеци од почетокот на терапијата и се одржувало во текот на целата терапија (средно време на траење од 18 месеци). Овој ефект на небиволол бил независен од годините, полот и од левокоморната ејекциона фракција на лицата вклучени во студијата. Користа во однос на сите причини за морталитет не била статистички значајна споредено со плацебо (апсолутно намалување од 2,3%).





Намалувањето на ненадејна смртност е забележано кај пациенти кои примиле небиволол споредено со плацебо (4,1% наспроти 6,6%, релативно намалување од 38%).

*In vitro* и *in vivo* експерименти на животни покажале дека небиволол нема интринзична симпатикомиметична активност.

*In vitro* и *in vivo* експерименти на животни покажале дека небиволол применет во терапевтски дози нема стабилизирачки ефект на мембраната.

Кај здрави доброволци небиволол не покажал значителен ефект на максималниот капацитет на издржливост или оптоварување.

Достапните претклинички и клинички докази кај хипертензивни пациенти не покажале дека небиволол има штетно влијание врз еректилната функција.

## 5.2. Фармакокинетски својства

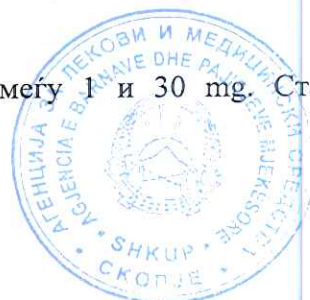
Двата енантиомери на небиволол брзо се апсорбираат по перорална администрација. Храната не влијае на апсорпцијата на небиволол; небиволол може да се дава со или без оброк.

Небиволол екстензивно се метаболизира, делумно до активни хидроксиметаболити. Небиволол се метаболира преку алициклична и ароматична хидроксилација, N-деалкилација и глукоринидација. Дополнително, се формираат глукорониди на хидроксиметаболитите. Метаболизмот на небиволол преку процесот на ароматична хидроксилација е предмет на CYP2D6-зависен генетски оксидативен полиморфизам. Вообичаената орална биорасположливост на небиволол кај лица со забрзан метаболизам изнесува околу 12%, а е речиси целосна кај лица со забавен метаболизам. Во состојба на динамичка рамнотежа и со иста доза, максималната концентрација на непроменетиот небиволол во плазмата е околу 23 пати поголема кај лица со бавен метаболизам во однос на лицата со забрзан метаболизам. Збирно гледано, разликата во вкупната концентрација на непроменетиот лек и на неговите метаболити во плазмата е 1,3 до 1,4 пати. Поради разликите во интензитетот на метаболизмот, дозата на Масидо секогаш мора да се приспособи според индивидуалните потреби на пациентот: на лицата со бавен метаболизам треба да им се препишува пониска доза.

Кај лица со забрзан метаболизам, полувремето на елиминација на енантиомерите на небиволол просечно изнесува 10 часа. Кај лицата со забавен метаболизам тоа време е 3 до 5 пати подолго. Кај лица со забрзан метаболизам плазматската концентрација на RSSS-енантиомерот е незначително повисока во однос на SRRR-енантиомерот. Кај лицата со забавен метаболизам оваа разлика е поголема. Кај брзите метаболизери полувремето на елиминација на хидроксиметаболитите на двата енантиомери просечно изнесува 24 часа, а е двапати подолго кај бавните метаболизери.

Состојбата на динамичка рамнотежа на нивото во плазмата кај повеќето лица (брзи метаболизери) се постигнува во рамките на 24 часа за небиволол, а за хидроксиметаболитите – во текот на неколку дена.

Плазматските концентрации се дозно-пропорционални помеѓу 1 и 30 mg. Староста на пациентот не влијае на фармакокинетиката на небиволол.



Двата енантиомери на небиволол во плазмата доминантно се врзуваат за албумините. Степенот на врзување за плазматските протеини изнесува 98,1% за SRRR-небиволол и 97,9% за RSSS-небиволол.

Една недела по примањето на лекот 38% од земената доза се излачува во урината и 48% во фецесот. Уринарната екскреција на непроменетиот небиволол изнесува помалку од 0,5% од земената доза.

### **5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот**

Претклиничките податоци базирани на конвенционални студии за генотоксичност, репродуктивна и развојна токсичност и канцероген потенцијал не покажуваат никаков особен ризик за луѓето. Несакани ефекти врз репродуктивната функција биле забележани само при високи дози, коишто за неколку пати ја надминуваат максималната препорачана доза кај луѓето (видете го делот 4.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1. Листа на помошни супстанции**

Лактоза, монохидрат  
Прежелатинизиран скроб  
Хипромелоза  
Полисорбат 80  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натриум  
Колоиден силициум диоксид, безводен  
Магнезиум стеарат

### **6.2. Инкомпатибилности**

Не е применливо.

### **6.3. Рок на употреба**

Две (2) години.

### **6.4. Начин на чување**

Лекот не бара посебни услови за чување.  
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

### **6.5. Природа и содржина на пакувањето**

Таблетите се спакувани во Al/PVC-блистери. Секој блистер содржи 14 таблети.  
Кутијата содржи 28 таблети (2 блистера) и упатство за корисникот.



**6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и други упатсва за ракување со лекот**

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадните материјали да се отстранат во согласност со законските барања.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ПРОМЕТ**

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски бр 12

1000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: + 389 2 31 04 000

факс: + 389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk

**8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

**9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈА**

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Март 2022 година

