

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Renvela 800 mg филм обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 800 mg севеламер карбонат.
За целосна листа на еципиенси, видете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм обложена таблета.

Таблетите се со бела до беличеста боја и испринтан знак "RENVELA 800" на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Renvela е индициран за контрола на хиперфосфатемијата кај возрасни пациенти кои се на третман со хемодијализа или перитонеална дијализа.

Renvela е исто така индициран за контрола на хиперфосфатемијата кај возрасни пациенти со хронично бубрежно заболување, кои не се на хемодијализа, со ниво на серумски фосфор од $\geq 1.78 \text{ mmol/l}$.

Renvela се употребува во контекст на мултипен терапевтски приод кој вклучува калциум суплемементи, 1.25-дихидрокси Витамин D₃, или еден од неговите аналози заради контрола на развојот на бубрежна коскена болест.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Почетна доза

Препорачаната почетна доза на севеламер карбонат е 2.4 g или 4.8 g на ден врз основа на клиничките потреби и серумското ниво на фосфор. Renvela се применува три пати на ден со јадење.

Ниво на серумски фосфор кај пациенти	Вкупна дневна доза на севеламер карбонат која треба да се земе со 3 оброци во текот на денот
1.78 - 2.42 mmol/l (5.5 - 7.5 mg/dl)	2.4 g*
> 2.42 mmol/l (> 7.5 mg/dl)	4.8 g*

* Плус последователната титрација според инструкциите

Кај пациенти кои претходно примале лекови кои го врзуваат фосфорот (севеламер хидрохлорид или врз база на калциум), Renvela треба да примени врз принципот грам за грам, со мониторирање на серумските фосфатни вредности, за да се обезбеди оптималната дневна доза.

Титрирање и одржување на дозата

Потребно е мониторирање на вредностите на фосфор во серумот, како и титрирање на дозата три пати на ден со 0.8 g (2.4 g/дневно) на севеламер карбонат секои 2-4 недели



до постигнување на прифатливи вредности на серумскиот фосфор, со редовно понатамошно мониторирање.

Пациентите кои примаат Renvela треба да се придржуваат до препишаната диета.

Според клиничката пракса, третманот би бил непрекинат доколку редовно се контролира нивото на фосфор во серум при што се очекува дневната доза во просек да изнесува околу 6g на ден.

Педијатриска популација

Сигурноста и ефикасноста на Renvela не е утврдена кај деца на возраст под 6 години или кај деца со BSA (телесна површина) под 0.75 m².

Кај педијатриските пациенти треба да се аплицира пероралната суспензија бидејќи таблетите како фармацевтска форма не се соодветни за примена кај оваа популациона група.

Начин на примена

За орална употреба.

Таблетите треба да се голтаат цели и не треба да се дробат, цвакаат ниту кршат во парчиња пред администрацијата. Лекот Renvela треба да се зема со храна и да не се аплицира на празен желудник.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на било кој ексципиент, споменати во дел 6.1.
- Хипофосфатемија
- Цревна обструкција

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Ефикасноста и сигурноста на Renvela не е испитана кај возрасни пациенти со хронично бубрежно заболување кои не се подложени на дијализа со ниво на серумскиот фосфор < 1.78 mmol/l. Со оглед на тоа Renvela засега не се препорачува кај овие пациенти.

Сигурноста и ефикасноста на Renvela не е испитана кај пациенти кои ги имаат следните пореметувања:

- Дисфагија
- Проблеми со голтањето
- Тешки гастроинтестинални пореметувања во мотилитетот, нетретирана или тешка гастропареза, ретенција на желудочна содржина и пореметен или нерегуларен цревен мотилитет
- Активно воспаление на цревата
- Големи гастроинтестинални операции

Потребна е претпазливост при употреба на Renvela кај овие пациенти.

Интестинална опструкција и илеус/субилеус

Во многу ретки случаи, интестинална опструкција и илеус/субилеус се обсервирани кај пациенти за време на терапија со севеламер хидрохлорид (капсули/таблети), кој ја содржи истата активна супстанца како севеламер карбонат.

Констипацијата може да биде прв симптом. Пациентите со констипација треба внимателно да се мониторираат додека се третираат со Renvela.

Третманот со Renvela треба да се реevalуира кај пациенти кои развиваат тешка констипација или други потешки гастроинтестинални симптоми.

Липосолубилни витамини

Во зависност од диеталниот внес и од природата на финалниот стадиум на бубрежната инсуфициенција, дијализните пациенти може да добијат хиповитаминоза на



липосолубилните витамини A, D, E и K. Не може да се исклучи можноста Renvela да ги врзува и липосолубилните витамини внесени со храната. Поради тоа, кај пациенти кои не ги земаат овие витамини дополнително, а се на севеламер, потребно е редовно одредување на витаминскиот статус на серумските витамини A, D, E и K. Доколку е потребно се препорачува давање на витамински суплементи. Се препорачува кај пациенти со хронична бубрежна болест кои не се на дијализа, да добиваат суплементи на витамин D (околу 400 IU на природен витамин D) кои можат да бидат дел од мултивитамински препарати кои би се примале независно од дозата на Renvela. Кај пациенти кои се на перитонеална дијализа, се препорачува дополнително мониторирање на липосолубилните витамини и фолната киселина со оглед на тоа што во клиничките студии кај овие пациенти не се одредувани нивоата на витамините A, D, K и E.

Дефицит на фолати

Засега нема доволно податоци за да се исклучи можноста долготрајната примена на Renvela да предизвика дефицит на фолати.

Хипокалцемија / хиперкалцемија

Пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција може да развијат хипокалцемија или хиперкалцемија. Renvela не содржи калциум. Серумските нивоа на калциум треба редовно да се мониторираат и доколку е потребно да се аплицира елементарен калциум како суплемент.

Метаболна ацидоза

Пациентите со хронично бубрежно заболување се предиспонирани да добијат метаболичка ацидоза. Како дел од добра клиничка пракса, препорачано е набљудување на серумските нивоа на бикарбонати.

Перитонитис

Пациентите на дијализа се подложни на одреден ризик од инфекции поврзани со дијализата. Перитонитис е позната компликација кај пациенти на перитонеална дијализа и во клиничка студија со севеламер хидрохлорид, пријавен е поголем број на случаи на перитонитис во групата која примала севеламер во споредба со контролната група. Пациентите на перитонеална дијализа треба внимателно да се мониторираат за да се обезбеди коректна употреба на соодветна асептична техника со брзо препознавање и справување со било какви знаци и симптоми поврзани со перитонитисот.

Отежнато голтање и гушење

Утврдени се невообичаени случаи за отежнато голтање на Renvela таблети. Многу од овие случаи се однесуваат на пациенти во ко-морбидни услови, вклучувајќи отежнато голтање или езофагеални пореметувања. Потребна е претпазливост кај пациенти со отежнато голтање кои се на терапија со Renvela. Кај пациенти со историја на отежнато голтање, потребно е да се земе во предвид употреба на Renvela прашок за перорална суспензија.

Хипотиреодизам

Се препорачува зголемен мониторинг кај пациенти со хипотиреодизам кои истовремено примаат севеламер карбонат и левотироксин (видете во дел 4.5).

Долготрајна хронична употреба

Според податоците од едногодишната клиничка студија нема докази за кумулација на севеламер. Меѓутоа, потенцијална абсорпција и кумулација на севеламер за време на долготраен третман (> 1 година) не може целосно да се исклучат (видете во дел 5.2)

Хиперпаратиреодизам

Renvela не е предвиден за контрола на хиперпаратироидизам. Кај пациенти со секундарен хиперпаратироидизам, Renvela се употребува во контекст на мултипна терапија која вклучува калциум суплементи, 1,25-дихидрокси Витамин D₃ или еден од



неговите аналози со цел да се намалат интактните нивоа на паратироидниот хормон (iPTH).

Инфламаторни гастроинтестинални нарушувања

Во литературата се пријавени случаи на сериозни инфламаторни нарушувања на различни делови од гастроинтестиналниот тракт (вклучувајќи сериозни компликации како крварење, перфорација, улцерација, некроза, колитис...) поврзани со присуство на кристали од севеламер. Сепак, не е докажано дека причината за иницирање на овие нарушувања е присуството на кристали од севеламер. Кај пациентите кај кои се развиваат тешки гастроинтестинални симптоми, потребна е понатамошна реevaluација на третманот со севеламер карбонат.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Дијализа

Студии за интеракции не се спроведувани кај пациенти на дијализа.

Ципрофлоксацин

Во интеракциски студии кај здрави доброволци, севеламер хидрохлорид, кој ја содржи истата активна супстанца како и Renvela, довел до намалување на биорасположивоста на ципрофлоксацин за приближно 50%, при нивна коадминистрација во студија со единечни дози. Renvela не треба да се зема истовремено со ципрофлоксацин.

Циклоспорин, микофенолат мофетил и такролимус кај трансплантирани пациенти

Редуцираните нивоа на циклоспорин, микофенолат мофетил и такролимус се забележени кај трансплантирани пациенти при коадминистрација со Renvela без било какви клинички последици (како отфрлање на графтоот). Можноста за интеракција не може да се исклучи, но и мониторинг на крвните концентрации на микофенолат мофетил, циклоспорин и такролимус треба да се земе во предвид за време на употреба на овие комбинации како и после прекинот на примената.

Левотироксин

Многу ретки случаи на хипотиреодизам се пријавени кај пациенти кои примале истовремено севеламер хидрохлорид (кој содржи иста активна супстанца како севеламер карбонат) и левотироксин. Поради тоа се препорачува внимателно мониторирање на нивото на TSH кај овие пациенти.

Антиаритмици и антиепилептици

Пациентите кои примаат терапија за аритмии (антиаритмици) и лекови за контрола на епилептични напади (антиепилептици) се исклучени од клиничките студии. Renvela се препишува со претпазливост кај пациенти на овие терапии.

Дигоксин, варфарин, еналаприл или метопролол

Во студии за оценка на интеракции, изведени кај здрави доброволци, севеламер хидрохлорид (кој содржи иста активна супстанца како севеламер карбонат) немал влијание врз биолошката расположивост на дигоксин, варфарин, еналаприл или метопролол.

Инхибитори на протонска пумпа

По пуштање на лекот во промет, пријавени се ретки случаи на зголемени нивоа на фосфат кај пациенти кои примаат инхибитори на протонска пумпа ко-администрирани со севеламер карбонат.

Биорасположивост

Renvela не се абсорбира и може да влијае врз биолошката расположивост на други лекови. Во случај на примена на некој лек кој ја намалува биорасположивоста, истата да има клинички значаен ефект врз безбедноста или ефикасноста, лекот треба да се



даде најмалку еден час пред или 3 часа по Renvela или лекарот да ја земе во предвид опцијата за мониторирање на нивоата во крвта.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Нема податоци за употреба на севеламер кај бремени жени. Во студиите кај животни е докажана извесна репродуктивна токсичност при примена на високи дози на севеламер кај стаорци (види 5.3). Нотирано е и намалување на апсорпцијата на некои витамини вклучително и фолна киселина по давање на севеламер (види 4.4 и 5.3). Потенцијалниот ризик од примена кај луѓе е непознат. Renvela би требало да се дава кај бремени жени само доколку е неопходен и по внимателна ризик/бенефит анализа за мајката и фетусот.

Доење

Не е познато дали севеламер или неговиот метаболит се елиминира преку хуманото млеко. Поради неговата нересорбилност не се очекува да се екскретира преку млекото. Одлуката за прекин или продолжување на доењето или прекин / продолжување со терапијата со Renvela треба да се донесе земајќи во предвид која е користа на доењето за доенчето, како и користа од примената на Renvela кај мајката.

Фертилитет

Не постојат податоци за ефектот на севеламер врз плодноста кај луѓе. Студиите кај животни покажале дека севеламер не ја намалува плодноста кај машки или женски стаорци при изложување на хумани еквивалентни дози 2 пати од максималните клинички дози од 13 g/ден, врз основа на споредба на релативната телесна површина.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Севеламер не влијае или има занемарливо влијание врз способноста за возење и употреба на машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на профилот за безбедност

Несакани ефекти кои најчесто се појавувале ($\geq 5\%$ од пациентите) евентуално поврзани со примената на лекот беа воглавно од страна на гастроинтестиналниот систем. Најголем број на овие несакани ефекти имале благ до умерен интензитет.

Табеларен приказ на несаканите ефекти

Безбедноста на севеламер (било како карбонат или хидрохлоридна сол) е испитувана во бројни клинички студии кај вкупно 969 пациенти на хемодијализа со траење на третманот од 4 до 50 недели (724 пациенти третирани со севеламер хидрохлорид и 245 со севеламер карбонат); 97 пациенти на перитонеална дијализа и времетраење на третманот од 12 недели (сите третирани со севеламер хидрохлорид) и 128 пациенти со хронична бубрежна болест без дијализа со траење на третманот од 8 до 12 недели (79 пациенти третирани со севеламер хидрохлорид и 49 со севеламер карбонат).

Во табелата подолу се прикажани несаканите реакции кои се појавиле за време на клиничките студии или биле спонтано пријавени по пуштање на лекот во промет според фреквенцијата на јавување. Стапките на пријавување се класифицирани како многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), многу ретки ($< 1/10.000$), непозната (не може да се процени од достапните податоци).

MedDRA систем Орган Класа	Многу чести	Чести	Многу ретки	Фреквенција непозната
Нарушувања на имунолошкиот			Хиперсензитивност*	



систем				
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење, повраќање, болка во горниот дел од стомакот, констипација	Дијареа, диспепсија, флатуленција, абдоминална болка		Интестинална обструкција, илеус/субилеус, интестинална перфорација
Нарушувања на кожата и поткожните ткива				Пруритус, раш

* Искуства од употреба по пуштање на лекот во промет

Педијатриска популација

Воглавно, безбедносниот профил на лекот кај деца и адолесценти (на возраст од 6 до 18 години) е сличен како кај возрасни пациенти.

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Севеламер хидрохлорид кој ја содржи истата активна компонента како севеламер карбонат е администриран кај нормални здрави доброволци во дневни дози до 14 грами во период од 8 дена без појава на несакани ефекти. Кај пациенти со хронична бубрежна болест, максималната просечна дневна доза која била испитувана изнесувала 14.4 грама севеламер карбонат како единечна дневна доза.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Третман на хиперфосфатемија
ATC код: V03AE02

Renvela содржи севеламер, неабсорбирачки фосфатно врзувачки полимер, кој не содржи метал и калциум. Тој содржи мултипни амини одделени со по еден јаглероден атом од полимерниот скелет кои се протонираат во стомакот. Овие протонирани амини ги врзуваат негативно наелектризираните јони како што се диететските фосфати во цревата. Со врзување на фосфатите во гастроинтестиналниот тракт и намалувањето на апсорпцијата, севеламерот ја намалува фосфатната концентрација во серумот. Регулаторното мониторирање на серумскиот фосфор е секогаш неопходно за време на терапијата со врзувачи на фосфатите.

Во две рандомизирани вкрстени студии, каде севеламер карбонат во форма на таблети и прашок бил администриран три пати на ден, докажана е неговата терапевска еквивалентност со севеламер хидрохлорид и според тоа ефикасноста за контрола на серумското ниво на фосфор кај пациенти со хронична бубрежна болест.

Во првата студија е докажано дека севеламер карбонат во форма на таблети, дозиран три пати на ден бил еквивалентен со севеламер хидрохлорид дозиран три пати на ден кај 79 пациенти на хемодијализа третирани во тек на два рандомизирани периода во траење од 8 недели (средните вредности за фосфор во серум, мерено време изнесувале $1.5 \pm 0.3 \text{ mmol/l}$ за двата лека (севеламер хидрохлорид и карбонат). Втората студија покажала дека севеламер карбонат во облик на прашок даден три пати на ден бил еквивалентен со севеламер хидрохлорид дозиран три пати на ден кај 31 пациент со



хиперфосфатемија (дефинирана како ниво на серумски фосфор $\geq 1.78\text{mmol/l}$) на хемодијализа во тек на два рандомизирани 4 неделни периоди на третман (средните вредности за фосфор во серум - мерено време изнесувале $1.6 \pm 0.5\text{mmol/l}$ за севеламер карбонат во форма на прашок и $1.7 \pm 0.4\text{mmol/l}$ за севеламер хидрохлорид во форма на таблети).

Во клиничка студија со хемодијализни пациенти, севеламер како самостоен лек не даде конзистентен и клинички значаен ефект на серумскиот интактен паратиroidен хормон (iPTH). Во 12 неделната студија со пациенти на перитонеална дијализа, забележани се слични намалени вредности на серумскиот интактен паратиroidен хормон (iPTH) споредено со пациенти кои примале калциум ацетат. Кај пациенти со секундарен хиперпаратироидизам Renvela треба да се користи во склоп на една мултипна терапија која може да вклучи калциумски суплемементи, 1.25 - дихидрокси Витамин D₃ или еден од неговите аналози со цел да го намали нивото на интактниот паратиroidен хормон (iPTH).

Докажано е дека севеламер се врзува со жолчните киселини *ин витро* и *ин vivo* во експериментални животински модели. Поврзување на жолчните киселини преку јонска размена е добро развиена метода на намалување на крвниот холестерол. Во клинички студии вкупниот и LDL холестеролот се намалени за 15-39%. Овој ефект е набљудуван по 2 неделен третман и е одржан со долготраен третман. Нивоата на триглицеридите, HDL холестеролот и албуминот не се промениле.

Со оглед дека севеламер ги врзува жолчните киселини може да влијае врз ресорпцијата на липосолубилните витамини како A, D, E и K.

Севеламерот не содржи калциум и ја намалува инциденцата на хиперкалцемични епизоди во споредба со пациентите кои употребуваат само калциумски врзувачи на фосфати. Ефектот на севеламерот врз фосфатите и калциумот е докажано дела се одржува при една студија во текот на едно годишно следење. Добиените податоци се однесуваат за севеламер хидрохлорид.

Безбедноста и ефикасноста од употреба на севеламер карбонат кај хиперфосфатемични педијатриски пациенти со хронична ренална болест (CKD) биле проценети во мултицентрична студија со опфатен две неделен, плацебо-контролиран, рандомизиран период со примена на фиксна доза (FDP) проследен со шест месечен, отворен период, со еден протокол, со титрирање на дозата (DTP). Вкупно 101 пациент (на возраст од 6-18 години, со телесна површина од $0.8\text{--}2.4\text{ m}^2$) биле рандомизирани да примаат севеламер карбонат (49 пациенти) или плацебо (51 пациент) во текот на двенеделниот FDP. Потоа, сите пациенти примале севеламер карбонат во текот на 26-те недели од DTP. Бил исполнет примарниот параметар за ефикасност, односно севеламер карбонат го намалил серумскиот фосфор за средна разлика од -0.90 mg/dL споредено со плацебо, како и секундарните параметри за ефикасност.

Кај педијатриските пациенти со хиперфосфатемија која се јавила секундарно на CKD, во текот на двенеделниот FDP севеламер карбонат сигнификантно ја редуцирал серумската концентрација на фосфор споредено со плацебо. Одговорот кон третманот се одржал кај педијатриските пациенти кои примале севеламер карбонат за време на 6-месечниот отворен DTP. На крај од третманот, кај 27% од пациентите биле достигнати серумски концентрации на фосфор соодветни за возраста. Овие вредности биле добиени кај 23% и 15% од подгрупите на пациенти на хемодијализа и перитонеална дијализа, соодветно. За време на 2-неделниот FDA, телесната површина на пациентот немала влијание врз одговорот кон третманот; не бил забележан тераписки ефект кај педијатриските пациенти со ниво на фосфор $<7.0\text{ mg/dL}$. Повеќето од несаканите ефекти кои биле пријавени како асоцирани или најверојатно асоцирани со примена на лекот биле со потекло од гастроинтестиналниот систем. За време на студијата не биле откриени нови ризици за безбедноста при употреба на севеламер карбонат

5.2 Фармакокинетски својства



Не се изведени фармакокинетски студии со севеламер карбонат. Севеламер хидрохлорид, кој ја содржи истата активна компонента како карбонатот не се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт - според фармакокинетска студија изведена кај здрави доброволци.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци со севеламер не укажуваат на посебен ризик од неговата употреба кај луѓе, врз основа на конвенционалните фармаколошки студии за безбедност, токсичност по повторувана примена и генотоксичност.

Студиите за канцерогеност со перорално даден севеламер хидрохлорид се изведени кај глувци (со дози до 9g/kg/ден) и стаорци (0.3; 1 или 3g/kg/ден). Најдена е зголемена зачестеност на папилом на транзиционите клетки на мочниот меур кај машки стаорци кои примале високи дози (двојно од максималната хумана доза изведена од клинички студии од 14.4 грама). Не е забележана покачена инциденца на тумори кај глувци (тројно од максималната хумана доза).

Во мамалниот цитоген *ин vitro* тест со метаболна активација, севеламер хидрохлорид предизвикал статистички значајно покачување на бројот на структурните хромозомски аберации. Севеламер хидрохлорид не покажал мутагеност во Амесовата анализа за бактериски мутации.

Кај стаорци и кучиња, севеламер доведува до редуцирана ресорпција на липосолубилните витамини Д, Е и К (коагулациони фактори) како и на фолна киселина.

Дефицити во скелетната осификација беа забележени на неколку локации кај фетуси или женки стаорци кои беа дозирани со средни и високи дози (хумана еквивалентната доза помала од максималната клинички тестирана хумана доза од 14.4 грама). Овие ефекти може да се последица на деплеција на Витамин D .

Кај бремени зајчици, третирани со перорални дози на севеламер хидрохлорид со гаважа, за време на органогенезата, нотирана е појава на зголемена рана ресорпција кај групата третирана со високи дози (хумана еквивалентната доза двојно поголема од максималната клинички тестирана хумана доза).

Севеламер хидрохлорид не влијаел врз фертилноста на стаорците од двата пола, администриран во исхраната, при што женките биле третирани 14 дена пред парењето и за цело време на гестацијата, а мажјациите 28 дена пред парењето. Највисоката доза во студијата изнесувала 4.5g/kg/ден (хумана еквивалентна доза двојно поголема од максималната клинички тестирана хумана доза од 13 грама на ден, врз основа на споредбата на релативната телесна површина).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

Таблетно јадро:

Микрокристална целулоза

Натриум хлорид

Цинк стеарат

Филм-обложување:

Хипромелоза (Е464)

Диацетилирани моноглицериди

Принт мастило:

Црн железен оксид (Е172)

Пропилен гликол

Изопропил алкохол

Хипромелоза (Е464).

6.2 Инкопатибилност

Не е применливо.



6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Начин на чување

За производот не се пропишани посебни услови за чување.

Контејнерот (шишето) треба да се чува цврсто затворен за да се заштити од влага.

6.5 Карактеристики и содржина на пакувањето

HDPE шише со полипропиленско капаче, запечатено со фолија.

Едно шишенце содржи 180 таблети.

6.6 Посебна мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Секој неупотребен медицински продукт или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалната регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

САНОФИ-АВЕНТИС МАКЕДОНИЈА дооел, Луј Пастер 11/1/4

1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

- **Renvela** (sevelamer carbonate); 800 mg филм-обложена таблета; 180 таблети во HDPE контејнер/кутија – 11-1662/7 од 14.09.2015 год

9. ДАТУМ НА НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2017 год.

