

# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

## 1. NAZIV LIJEKA

KALUFAR 150 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 150 mg bikalutamida.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 188,0 mg laktoza hidrata, vidjeti dio 4.4.  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Kalufar 150 mg tablete su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Kalufar 150 mg namijenjen je odraslim bolesnicima s lokalno uznapredovalim rakom prostate kod kojih postoji visoki rizik za progresiju bolesti. Kod tih bolesnika Kalufar 150 mg se može primijeniti kao monoterapija ili kao adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (vidjeti dio 5.1.).

Kalufar 150 mg namijenjen je i odraslim bolesnicima s lokalno uznapredovalim rakom prostate, bez metastaza, za koje se procijeni da kirurška kastracija ili neka druga medicinska intervencija nije primjerena ili prihvatljiva.

### 4.2. Doziranje i način primjene

#### Doziranje

*Odrasli muškarci, uključujući i starije:*

Jedna tableta od 150 mg uzima se kroz usta jednom dnevno.

Kalufar 150 mg treba neprekidno uzimati barem 2 godine ili dok bolest ne uznapreduje.

Posebne populacije

*Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

*Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre.

Moguće je povećano nakupljanje lijeka u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.)

### *Pedijatrijska populacija*

Kalufar je kontraindiciran za primjenu kod djece (vidjeti dio 4.3.).

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

### **4.3. Kontraindikacije**

Kalufar 150 mg se ne smije davati bolesnicima koji su pokazali preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kalufar 150 mg je kontraindiciran u žena i djece (vidjeti dio 4.6.).

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Kalufar 150 mg s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.5.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Liječenje se mora započeti pod strogim nadzorom liječnika specijalista.

Bikalutamid se opsežno metabolizira u jetri. Podaci upućuju da bi izlučivanje lijeka iz organizma moglo biti usporeno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te bi moglo voditi do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Stoga se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre bikalutamid mora primijeniti s oprezom.

Potrebno je razmotriti povremeno ispitivanje jetrene funkcije obzirom na moguće promjene na jetri. Većina promjena jetrene funkcije očekuje se unutar prvih 6 mjeseci od početka terapije lijekom Kalufar.

Teške jetrene promjene i zatajenje jetre rijetko su zabilježeni uz primjenu lijeka Kalufar, a zabilježeni su i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8.). Ukoliko su jetrene promjene teške, liječenje ovim lijekom mora se prekinuti.

Prekid liječenja lijekom Kalufar mora se razmotriti u bolesnika u kojih postoji objektivno napredovanje bolesti uz porast PSA.

Bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP 3A4), zbog čega je potreban oprez kad se primjenjuje s lijekovima koji se pretežno metaboliziraju putem citokroma CYP 3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

### Deprivacijska androgenska terapija može produljiti QT interval.

U bolesnika koji imaju u anamnezi rizične faktore za produljenje QT intervala i u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5), liječnici moraju procijeniti omjer koristi i rizika, uključujući potencijal za Torsade de pointes, prije početka liječenja lijekom Kalufar.

Antiandrogena terapija može uzrokovati morfološke promjene spermija. Iako učinak bikalutamida na morfologiju spermija nije procijenjen, te takve promjene nisu zabilježene kod bolesnika koji su primali bikalutamid, bolesnici i/ili njihovi partneri trebali bi primjenjivati adekvatnu kontracepciju tijekom te 130 dana nakon prekida terapije lijekom Kalufar.

Potenciranje antikoagulacijskog učinka kumarina bilo je prijavljeno u bolesnika koji su konkomitantno primali terapiju bikalutamidom, što može rezultirati produženjem protrombinskog vremena (PV) i povećanjem međunarodnog normaliziranog omjera (INR – *engl. International normalised ratio*). Neki slučajevi su bili povezani s povećanim rizikom od krvarenja. Preporučeno je pažljivo pratiti PV/INR, te uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Kalufar sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Kalufar sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

*In vitro* studije pokazale su da je R-bikalutamid inhibitor CYP 3A4, uz manji inhibitory učinak na aktivnost CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Iako klinička ispitivanja, u kojima je antipirin korišten kao marker aktivnosti citokroma P450 (CYP) nisu pokazala potencijal za interakciju s bikalutamidom, istodobna primjena bikalutamida i midazolama tijekom 28 dana povećala je površinu ispod krivulje (AUC) za midazolam za do 80%. Ovakvo povećanje može biti od značaja za lijekove s uskim terapijskim indeksom.

Istodobna primjena terfenadina, astemizola i cisaprida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)

Oprez je potreban pri istodobnoj primjeni bikalutamida s lijekovima kao što su ciklosporin i blokatori kalcijevih kanala. Može biti potrebno smanjiti dozu ovih lijekova, naročito ako se pojave znaci pojačanog djelovanja ili nuspojava lijeka.

Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi te kliničko stanje bolesnika, osobito na početku ili nakon prekida terapije Kalufarom.

Potreban je oprez kod primjene Kalufara s lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju, kao što su cimetidin i ketokonazol. Teoretski, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi i dovesti do povećanja nuspojava.

*In vitro* studije su pokazale da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulant, varfarin, s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme. Prijavljeni su slučajevi povećanog učinka varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulansa pri istovremenoj primjeni s lijekom Kalufar.

Stoga se preporuča pažljivo praćenje PV/INR-a u bolesnika koji istovremeno primaju takve antikoagulanse, te je potrebno uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Budući da liječenje deprivacijskom androgenskom terapijom može produljiti QT interval, istodobna primjena lijeka Kalufar s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval ili s lijekovima koji mogu izazvati Torsade de pointes kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, i sličnima treba biti pažljivo ocijenjena (vidjeti dio 4.4.).

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Primjena lijeka Kalufar je kontraindicirana u žena i lijek se ne smije primjenjivati u trudnica.

##### Dojenje

Kalufar je kontraindiciran tijekom dojenja.

##### Plodnost

U ispitivanjima na životinjama opaženo je reverzibilno oštećenje plodnosti u mužjaka (vidjeti dio 5.3.). U muškarca se očekuje razdoblje smanjene plodnosti, odnosno neplodnosti.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kalufar ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, treba napomenuti da ponekad može doći do somnolencije. Svaki bolesnik koji je imao taj simptom mora biti oprezan pri upravljanju vozilima ili strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

U ovom poglavlju, učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $\leq 1/10\ 000$ ) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost, angioedem i urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Smanjen libido Depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Somnolencija
Srčani poremećaji	Nepoznato	Produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
Krvožilni poremećaji	Često	Naleti vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Intersticijska bolest pluća <sup>c</sup> (zabilježeni su smrtni ishodi)
Poremećaji probavnog sustava	Često	Bol u abdomenu Konstipacija Dispepsija Flatulencija Mučnina
Poremećaji jetre i žući	Često	Hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija <sup>a</sup>
	Rijetko	Zatajenje jetre <sup>d</sup> (zabilježeni su smrtni ishodi)

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Vrlo često	Osip
	Često	Alopecija Hirzutizam/ponovni rast kose Suha koža <sup>c</sup> Svrbež
	Rijetko	Reakcija fotoosjetljivosti
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Često	Hematurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Vrlo često	Ginekomastija i osjetljivost grudi <sup>b</sup>
	Često	Eretilna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Vrlo često	Astenija
	Često	Bol u prsima Edemi
<b>Pretrage</b>	Često	Povećanje tjelesne težine

<sup>a</sup> Jetrene promjene su rijetko teške i često su prolazne, te su se poboljšavale ili razrješavale nastavkom terapije ili prestankom uzimanja lijeka.

<sup>b</sup> Većina bolesnika koji primaju Kalufar 150 mg kao monoterapiju imaju ginekomastiju i/ili bol u dojkama. U studijama su se ti simptomi smatrali teškima u 5% bolesnika. Ginekomastija se ne mora u svim slučajevima razriješiti spontano s prestankom uzimanja lijeka, poglavito nakon dugotrajnog liječenja.

<sup>c</sup> Zbog konvencija kodiranja korištenih u studijama iz EPC programa, prijavljeni štetni događaji „suhe kože“ su prema COSTART terminologiji bili kodirani pod termin „osip“. Zbog toga nije moguće odrediti posebnu kategoriju učestalosti za Kalufar 150 mg, međutim pretpostavlja se da je učestalost ista kao i za dozu od 50 mg.

<sup>d</sup> Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja zatajenja jetre u skupini ispitanika koji su dobivali bikalutamid u otvorenim krakovima studija EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

<sup>e</sup> Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja intersticijske pneumonije u randomiziranom periodu liječenja u studijama EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

Produljenje PT/INR-a: nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi interakcije između kumarinskih antikoagulanasa i bikalutamida (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u Dodatku V.

## 4.9. Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem u ljudi. Nema specifičnog antidota. Liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza neće imati očekivani učinak jer se bikalutamid veže na proteine plazme u visokom postotku te se ne pojavljuje u mokraći nepromijenjen. Indicirane su opće potporne mjere, uključujući stalni nadzor vitalnih funkcija.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

*Farmakoterapijska skupina:* endokrina terapija, anti-androgeni

*ATK oznaka:* L02BB03

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen, bez ostalih endokrinoloških učinaka. Veže se na androgene receptore normalnog ili divljeg tipa i pritom ne aktivira gensku ekspresiju., Tako inhibira stvaranje androgena. Rezultat te inhibicije je regresija tumora prostate.

Prekid uzimanja Kalufara može u nekih bolesnika klinički rezultirati tzv. „*antiandrogenim sindromom ustezanja*“.

Bikalutamid u dozi od 150 mg je ispitivan u liječenju bolesnika s lokaliziranim (T1-T2, N0 ili NX, M0) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4, bilo koji N, M0; T1-T2, N+, M0) karcinomom prostate bez metastaza u kombiniranoj analizi triju placebom kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih studija u 8113 bolesnika. Bikalutamid se davao kao promptna hormonska terapija ili kao adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (prije svega perkutana radioterapija x-zrakama). Uz medijan praćenja od 9,7 godina, u 36,6% bolesnika koji su primali bikalutamid i 38,17% bolesnika koji su primali placebo objektivno se pokazalo napredovanje bolesti.

Smanjenje rizika od objektivnog napredovanja bolesti uočeno je u većini skupina bolesnika, ali je bilo najizrazitije u onim skupinama koje su imale najveći rizik od napredovanja bolesti. Liječnik može, stoga, donijeti odluku da je za bolesnike s niskim rizikom od napredovanja bolesti, poglavito za one koji su podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji, najbolje odgoditi hormonsku terapiju dok se ne pojave znaci napredovanja bolesti.

Nije primijećena razlika u stopi ukupnog preživljavanja pri medijanu praćenja od 9,7 godina. Smrtnost je iznosila 31,4% (HR= 1,01; 95% CI 0,94 do 1,09). Neki trendovi očitovali su se, međutim, u eksploratornim analizama podskupina.

U tablicama su sažeti podaci o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnome preživljenju za bolesnike s lokalno uznapredovalom bolesti, temeljeni na Kaplan-Meir-ovoj procjeni.

**Tablica 1: Udio bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti s progresijom bolesti tijekom vremena po terapijskim podskupinama**

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Dugoročna ambulantna opservacija (n=657)	bikalutamid	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	150 mg placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%

Radioterapija (n=305)	bikalutamid	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	150 mg placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radikalna prostataktomija (n=1719)	bikalutamid	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	150 mg placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

**Tablica 2: Ukupno preživljavanje u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti po terapijskim podskupinama**

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Dugoročna ambulantna opservacija (n=657)	bikalutamid	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	150 mg placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radioterapija (n=305)	bikalutamid	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	150 mg placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Radikalna prostataktomija (n=1719)	bikalutamid	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	150 mg placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

U bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su liječeni samo bikalutamidom, nije bilo značajne razlike u preživljenju bez progresije bolesti. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju kod bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su dobivali bikalutamid kao adjuvantnu terapiju, uz radioterapiju (HR= 0,98; 95% CI 0,80 do 1,20) ili radikalnu prostataktomiju (HR= 1,03; 95% CI 0,85 do 1,25). U bolesnika s lokaliziranom bolešću, koji bi u drugim okolnostima bili samo dugoročno praćeni, uočen je također trend smanjenja stope preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (HR= 1,15; 95% CI 1,00 do 1,32). S obzirom na to, profil odnosa koristi i rizika za primjenu bikalutamida nije povoljan u skupini bolesnika s lokaliziranom bolešću.

U zasebnome programu dokazana je djelotvornost bikalutamida 150 mg u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate bez metastaza kojima je kastracija indicirana kao prva terapijska metoda, u kombiniranoj analizi dviju studija s 480 bolesnika s rakom prostate bez metastaza (M0) koji prethodno nisu bili liječeni. Uz stopu mortaliteta od 56% i medijan praćenja od 6,3 godina, nije bilo značajne razlike u preživljenju između skupine koja je primala bikalutamid i skupine koja je podvrgnuta kastraciji (omjer rizika = 1,05, CI 0,81 do 1,36). O ekvivalentnosti dvaju načina liječenja nije se, međutim, moglo zaključivati statistički.

U kombiniranoj analizi rezultata dviju studija s 805 prethodno neliječenih bolesnika čija je bolest metastazirala (M1), uz stopu mortaliteta od 43%, bikalutamid 150 mg pokazao je manju učinkovitost nego kastracija glede vremena preživljenja (omjer rizika = 1,30 CI 1,04 do 1,65), s numeričkom razlikom u procjeni vremena do smrti od 42 dana (6 tjedana) iznad medijana vremena preživljenja od 2 godine.

Bikalutamid je racemat, kod kojeg antiandrogenu aktivnost gotovo isključivo nosi (R)-enantiomer.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Bikalutamid se nakon oralne primjene dobro apsorbira. Nema dokaza da hrana ima klinički značajan utjecaj na bioraspoloživost lijeka.

### Distribucija

Bikalutamid se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (racemat 96%, (R)-enantiomer >99%) i opsežno se metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom). Njegovi metaboliti eliminiraju se putem bubrega i žuči u približno jednakim udjelima.

### Biotransformacija

(S)-enantiomer se brzo izlučuje iz organizma, u odnosu na (R)-enantiomer kojemu je poluvrijeme eliminacije iz plazme oko jedan tjedan., Nakupljanje (R)-enantiomera u plazmi 10 puta je veće pri svakodnevnoj primjeni bikalutamida 150 mg što je posljedica njegovog dugog poluvremena eliminacije.

Tijekom svakodnevne primjene bikalutamida 150 mg, primijećena koncentracija (R)-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnotežne iznosila je približno 22 µg/ml. U stanju dinamičke ravnoteže na predominantni (R)-enantiomer otpada 99% ukupno cirkulirajućih enantiomera.

### Eliminacija

U jednom kliničkom ispitivanju prosječna je koncentracija R-bikalutamida u sjemenu bolesnika koji su dobivali bikalutamid 150 mg iznosila 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida koja bi se mogla prenijeti partnerici tijekom seksualnog odnosa je mala i iznosi oko 0,3 µg/kg. To je ispod razine koja je potrebna za induciranje promjena na okotu laboratorijskih životinja.

### Ostale posebne populacije

Na farmakokinetiku (R)-enantiomera ne utječu dob, narušena funkcija bubrega ili blago do umjereno narušena funkcija jetre. Postoje dokazi da se u bolesnika s teško narušenom funkcijom jetre (R)-enantiomer sporije izlučuje iz plazme.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažan antiandrogen i na životinjskim modelima pokazao je indukciju oksidaza mješovitih funkcija. Promjene na ciljnim organima, uključujući indukciju tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima, povezane su s tim djelovanjem. Induciranje enzima nije primijećeno kod ljudi i smatra se da ni jedan od tih nalaza nema značaja u liječenju bolesnika s rakom prostate.

Atrofija sjemenih kanalića očekivani je učinak razreda antiandrogena i primijećen je kod svih ispitivanih vrsta. Atrofija testisa i negativni učinci na plodnost mužjaka bili su reverzibilni u ispitivanjima na štakorima i psima u trajanju od 6 odnosno 12 mjeseci u dozama relevantnima za primjenu u ljudi, a oporavak se pojavio nakon 4 odnosno 6 mjeseci. U dozama relevantnima za primjenu u ljudi, zabilježeni su negativni učinci na plodnost štakora nakon 11 tjedana doziranja, ali je oporavak zapažen nakon 7 tjedana bez doze.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

Laktoza hidrat  
Natrijev škroboglikolat, vrste A  
Povidon K-25  
Magnezijev stearat

#### Ovojnica:

Hipromeloza  
Titanijev dioksid (E171)  
Propilenglikol

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (2 x 14 tableta) u PVC/PVDC//Al blisteru

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Makpharm d.o.o.  
Trnjanska cesta 37/1  
10 000 Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-305819399

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

22.09.2010. /30.09.2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

22. ožujak 2024.