

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Inotop 12,5 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 12,5 mg dobutamina v obliki 14 mg dobutaminijevega klorida.

Ena ampula z 20 ml koncentrata vsebuje 250 mg dobutamina v obliki 280 mg dobutaminijevega klorida.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje natrijev metabisulfit (E 223).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo je bistra in brezbarvna ali blede rumena raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Dobutamin je namenjen za zdravljenje odraslih, ki potrebujejo inotropno podporo pri zdravljenju akutne srčne odpovedi ali akutnega poslabšanja kronične srčne odpovedi z majhnim minutnim volumnom (npr. pri srčnem infarktu, kirurškem posegu na odprtem srcu, kardiomiopatiji ter septičnem ali kardiogenem šoku). Dobutamin lahko poveča ali ohranja srčni minutni volumen med umetnim predihavanjem pljuč s pozitivnim tlakom ob koncu izdiha (PEEP).

Dobutamin uporabljajo tudi pri obremenilnem testu, kadar obremenitev na cikloergometru ali pomičnem traku za bolnika nista primerni metodi. Takšna uporaba dobutamina naj bo omejena le na enote z ustrezno opremo in izkušenim osebjem, pri tem pa je potreben skrben nadzor in natančno upoštevanje previdnostnih ukrepov.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Zdravilo Inotop se uporablja le v obliki intravenske infuzije. Koncentrat dobutamina morate pred uporabo obvezno razredčiti v skupno najmanj 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopine glukoze 50 mg/ml.

- Če vsebino ene ampule (20 ml) zdravila Inotop, ki vsebuje 250 mg dobutamina, razredčite na skupno 50 ml tekočine, vsebuje vsak mililiter raztopine 5000 mikrogramov (5 mg) dobutamina (Tabela 1).

Tabela 1: Odmerjanje raztopine s 5000 mikrogrami dobutamina/ml (5 mg dobutamina/ml)  
(TM-telesna masa)

ODMEREK DOBUTAMINA	HITROST INFUZIJE	TM 50 kg	TM 70 kg	TM 90 kg
2,5 µg/kg/min	ml/h	1,5 ml/h	2,1 ml/h	2,7 ml/h
2,5 µg/kg/min	ml/min	0,025 ml/min	0,035 ml/min	0,045 ml/min
5 µg/kg/min	ml/h	3 ml/h	4,2 ml/h	5,4 ml/h
5 µg/kg/min	ml/min	0,05 ml/min	0,07 ml/min	0,09 ml/min
10 µg/kg/min	ml/h	6 ml/h	8,4 ml/h	10,8 ml/h
10 µg/kg/min	ml/min	0,1 ml/min	0,14 ml/min	0,18 ml/min

- Če vsebino ene ampule (20 ml) zdravila Inotop, ki vsebuje 250 mg dobutamina, razredčite na skupno 250 ml tekočine, vsebuje vsak mililiter raztopine 1000 mikrogramov (1 mg) dobutamina.
- Če vsebino ene ampule (20 ml) zdravila Inotop, ki vsebuje 250 mg dobutamina, razredčite na skupno 500 ml tekočine, vsebuje vsak mililiter raztopine 500 mikrogramov (0,5 mg) dobutamina (Tabela 2).

Tabela 2: Odmerjanje raztopine s 500 mikrogrami dobutamina/ml (0,5 mg dobutamina/ml)  
(gtt-kapljice; 1 ml=20 gtt; TM-telesna masa)

ODMEREK DOBUTAMINA	HITROST INFUZIJE	TM 50 kg	TM 70 kg	TM 90 kg
2,5 µg/kg/min	ml/h	15 ml/h	21 ml/h	27 ml/h
2,5 µg/kg/min	gtt/min	5 gtt/min	7 gtt/min	9 gtt/min
5 µg/kg/min	ml/h	30 ml/h	42 ml/h	54 ml/h
5 µg/kg/min	gtt/min	10 gtt/min	14 gtt/min	18 gtt/min
10 µg/kg/min	ml/h	60 ml/h	84 ml/h	108 ml/h
10 µg/kg/min	gtt/min	20 gtt/min	28 gtt/min	36 gtt/min

Razredčena raztopina je bistra in brezbarvna ali blede rumena.

Zaradi kratke razpolovne dobe se uporablja dobutamin v obliki kontinuirane intravenske infuzije. Po razredčenju se uporablja intravensko s pomočjo infuzijske črpalke, perfuzorja ali izjemoma s pomočjo kapalnega sistema.

Priporočeni odmerek za odrasle in starejše je od 2,5 do 10 mikrogramov dobutamina na kg telesne mase na minuto. Včasih lahko že odmerek s samo 0,5 mikrograma dobutamina na kg telesne mase na minuto povzroči primeren učinek, redko pa je potreben odmerek do 40 mikrogramov dobutamina na kg na minuto. Hitrost infuzije in trajanje terapije prilagajamo glede na klinični odziv, ki ga ocenjujemo s pomočjo srčne frekvence, arterijskega krvnega tlaka, tlakov v pljučni arteriji, diureze in če je le mogoče tudi z merjenjem srčnega minutnega volumna.

Odmerke dobutamina morate zmanjševati postopoma. Neželeni učinki, ki so odvisni od odmerka, so redki, če se dobutamin injicira s hitrostjo, manjšo od 10 mikrogramov dobutamina na kg na minuto. Občasno so uporabljali tudi visoke odmerke do 40 mikrogramov na kg na minuto, ne da bi ob tem opazili klinično pomembne neželene učinke.

Količina tekočine, ki jo bolnik prejme z infuzijo, mora ustrezati bolnikovemu tekočinskemu stanju. Pri bolnikih, pri katerih se mora vnos tekočin omejiti, uporabljajte koncentracije dobutamina do 5000 mikrogramov na ml raztopine. Visoke koncentracije dobutamina lahko uporabljate samo s pomočjo infuzijske črpalke ali perfuzorja, ki zagotavljata natančno odmerjanje.

Kadar uporabljate dobutamin pri obremenilnem testiranju, odmerke večajte postopoma po 5 mikrogramov/kg/minuto od začetnih 5 do največ 20 mikrogramov/kg/minuto v časovnih razmakih najmanj 8 minut. Med preizkusom morate stalno spremljati elektrokardiogram. Infuzijo prekinite, če se spojnica ST zniža za več kot 3 mm, če se pojavijo prekatne motnje srčnega ritma, bolečina za prsnico, če srčni utrip doseže največjo dovoljeno vrednost (glede na starost in spol), če sistolični krvni tlak poraste nad 220 mm Hg ali, če se pojavijo kakršnikoli drugi neželeni učinki. Zdravljenja z dobutaminom ne smete prekiniti naenkrat, temveč postopoma, če je le mogoče.

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Inotop pri otrocih ni priporočljiva.

#### Način uporabe

Za navodila glede redčenja zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravila ne smete uporabljati pri:

- preobčutljivosti na učinkovino dobutamin ali katerokoli pomožno snov (zlasti za sulfite),
- hudi aortni stenozi,
- hipertrofični obstruktivski kardiomiopatiji,
- srčni tamponadi zaradi perikardialnega izliva,
- konstriktivnem perikarditisu,
- nenadzorovanih motnjah srčnega ritma.

Pri obremenilnem testu morate upoštevati vse kontraindikacije, ki sicer veljajo za ergometrijo.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Med uporabo dobutamina morate skrbno nadzorovati srčno frekvenco, ritem in arterijski krvni tlak, elektrokardiogram, diurezo, če je le mogoče tudi tlake v pljučni arteriji oz. pljučni zagozditveni tlak in po potrebi prilagoditi hitrost infuzije.

Občasno lahko pride do hitrega in čezmernega znižanja krvnega tlaka. V takih primerih je treba hitrost infuzije zmanjšati ali infuzijo začasno prekiniti, dokler se krvni tlak ne dvigne na želeno vrednost. Zelo redko je za dvig tlaka potrebno dodatno ukrepanje.

Dobutamin morate pazljivo uporabljati pri hudi hipotenziji (srednji krvni tlak pod 70 mm Hg) oz. pri kardiogenem šoku.

Pred uporabo dobutamina morate popolnoma nadomestiti pomanjkanje tekočin (korigirati hipovolemijo). Če ostane arterijski krvni tlak med uporabo dobutamina nizek ali če se še naprej znižuje kljub ustreznemu polnilnemu tlaku levega prekata in srčnemu minutnemu volumnu, je treba razmisliti o možnosti sočasne uporabe zdravil z vazokonstriktorskim učinkom, kot sta npr. dopamin ali noradrenalin.

Zdravilo Inotop vsebuje tudi natrijev metabisulfit, ki lahko pri preobčutljivih bolnikih povzroči alergijske reakcije, vključno z življenjsko nevarno anafilaksijo in astmatičnimi napadi. Preobčutljivost za sulfite je pogostejša pri bolnikih z bronhialno astmo.

Varnosti in učinkovitosti zdravila Inotop pri otrocih niso ugotovili.

Če se pojavijo čezmerno zvečanje srčne frekvence, sistoličnega krvnega tlaka ali motnja srčnega ritma, morate znižati odmerke dobutamina ali začasno prenehati z uporabo zdravila.

Dobutamin lahko izzove ali poslabša prekatno ektopično aktivnost ter povzroči prekatno tahikardijo ali fibrilacijo. Ker dobutamin zveča atrio-ventrikularno prevodnost, se lahko pri bolnikih z atrijsko undulacijo ali fibrilacijo pojavi hiter odgovor prekatov, zato morate take bolnike predhodno digitalizirati.

Posebna previdnost je potrebna pri uporabi večjih odmerkov dobutamina pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom, ker vsako znatno povečanje srčne frekvence ali čezmerno zvišanje arterijskega tlaka lahko poveča porabo kisika, ishemijsko srčne mišice z zvišanjem spojnice ST in angino pectoris.

Pri posameznih bolnikih, ki so neposredno pred zdravljenjem z dobutaminom prejeli zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, so opazili blago vazokonstrikcijo. Inotropni učinek dobutamina je posledica spodbujanja receptorjev  $\beta_1$  v srčni mišici, ki pa ga zaviralci beta zmanjšujejo. Če bolnik prejema zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa, so pa znaki spodbujanja receptorjev  $\beta_1$  in  $\beta_2$  bolj izraženi; posledica sta vazodilatacija in tahikardija.

Uporaba dobutamina pri obremenilnem testiranju ni priporočljiva pri bolnikih z nestabilno angino pectoris, s kračnimi blokii, s hudimi spremembami srčnih zaklopok, z motnjami iztoka krvi iz prekata ali s kakršnokoli drugo srčno boleznijo, pri kateri je obremenilno testiranje kontraindicirano. Pri bolnikih s hipertirozo morate upoštevati zvečano občutljivost za kateholamine. Kateholamini lahko povzročijo hipokaliemijo, zato priporočajo redne kontrole serumskega kalija. Če traja infuzija več kot 72 ur, se zveča tveganje za razvoj tolerance. Infuzija dobutamina, ki traja neprekinjeno več kot 7 dni, lahko povzroči padec srčnega minutnega volumna in porast tlaka v pljučni arteriji.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ampulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pri uporabi odmerkov, enakih oziroma večjih od 634 ml koncentrata, je treba upoštevati, da je vsebnost natrija enaka oziroma večja od 1 mmola (23 mg) natrija in morajo to upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo vsebuje natrijev metabisulfit (E 223), ki lahko redko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kljub temu, da je verjetnost prekatnih motenj srčnega ritma manjša kot pri uporabi adrenalina, se mora dobutamin uporabljati zelo previdno med anestezijo s ciklopropanom, halotanom in drugimi halogeniranimi anestetiki.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zmanjšajo inotropne učinke dobutamina (glejte tudi poglavje 4.4), zaradi periferne vazokonstrikcije pa se lahko zviša krvni tlak.

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa lahko zveča vazodilatacijo in srčno frekvenco.

Zaviralci monoamino oksidaze (MAO), gvanetidin in ergotovi alkaloidi okrepijo simpatomimetične učinke.

Sočasna uporaba dopamina zviša krvni tlak in zboljša pretok krvi skozi ledvice.

Nitrati in nitroprusid zmanjšajo polnitveni tlak in tlak v pljučni arteriji. Pri diabetikih se lahko zvečajo potrebe po insulinu.

Sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze zveča srčni minutni volumen; odmerki nad 10 mikrogramov/kg/minuto pa lahko čezmerno zvečajo porabo kisika v srčni mišici in povzročijo prsno bolečino ter motnje srčnega ritma.

Raztopine dobutamina ne smete mešati z drugimi zdravili, katerih kompatibilnost ni zanesljivo preverjena.

Zdravila Inotop zlasti ne smete mešati z natrijevim hidrogenkarbonatom ali drugimi alkalnimi raztopinami.

Ne smete ga mešati niti z raztopinami, ki vsebujejo natrijev metabisulfit in metanol. Za nadaljnje napotke v zvezi z združljivostjo z drugimi zdravili glejte poglavje 6.2. Raztopina dobutamina lahko postane blago rožnata. Učinkovitost zdravila se zaradi tega ne zmanjša.

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

Varnosti uporabe dobutamina med nosečnostjo in dojenjem niso ugotovili, zato ga uporabljamo le v posameznih nujnih primerih, kadar pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za otroka.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi dobutamin na splošno pomembno vplival na zmanjšano sposobnost za upravljanje vozil ali strojev. Pri tem je treba upoštevati zelo kratko plazemsko razpolovno dobo.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Inotop, so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih. Ocena njihove pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoča.

Organski sistem	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Eozinofilija, posamezni primeri trombocitopenij s petehijami
Bolezni imunskega sistema	Anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje	Tako kot pri drugih kateholaminih se lahko pojavi hipokaliemija, zato morate spremljati vrednosti serumskega kalija.

Psihiatrične motnje	Prestrašenost
Bolezni živčevja	Glavobol, tremor, motnje zavesti
Srčne bolezni	Zvečanje srčne frekvence, razbijanje srca, angina pectoris, supraventrikularne aritmije (vkjučno z migetanjem in plapolanjem srčnih preddvorov) in prekatne aritmije (ekstrasistolčne, redkeje pa prekatne tahikardije, fibrilacija srčnih prekatov)
Žilne bolezni	Zvišan krvni tlak, redkeje hipotenzija, šok
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Težka sapa, bronhospazem, akutni napad astme, kašelj
Bolezni prebavil	Slabost, bruhanje, driska
Bolezni kože in podkožja	Preobčutljivostne reakcije, najpogosteje zaradi metabisulfita, (srbež, koprivnica); raztopine z več kot 10 mg dobutamina/ml lahko ob ektravazaciji povzročijo nekrozo kože v okolici.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Mrzlica, tiščanje v prsih, vročina; na mestu infundiranja se občasno lahko pojavijo flebitis in druge lokalne vnetne spremembe.

### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliki odmerki dobutamina lahko povzročijo slabost, bruhanje, tremor, bledico, prestrašenost, razbijanje srca, glavobol, težko sapo in tiščanje v prsih. Pozitivni inotropni in kronotropni učinki dobutamina lahko povzročijo arterijsko hipertenzijo, miokardno ishemijo in tahiaritmije, vključno s prekatno fibrilacijo. Zaradi čezmerne vazodilatacije pa lahko nastane tudi hipotenzija.

Če upočasnitev infuzije ne ublaži neželenih učinkov, morate infuzijo začasno prekiniti, po potrebi pa tudi simptomatično ukrepati. Pri prekatnih motnjah srčnega ritma priporočajo lidokain ali zaviralce adrenergičnih receptorjev beta. Spodbujena diureza, hemodializa ali hemoperfuzija niso učinkovite metode za pospešeno odstranjevanje dobutamina iz telesa. Absorpcija zaužite raztopine dobutamina je nepredvidljiva.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spodbujevalci srčne funkcije brez kardiotoničnih glikozidov; adrenergiki in dopaminergiki; oznaka ATC: C01CA07.

Dobutamin je sintetični simpatikomimetik z neposrednim delovanjem predvsem na adrenergične receptorje  $\beta_1$  v srčni mišici, s čimer zvečuje njeno kontraktilnost. Dobutamin ne vpliva na sproščanje noradrenalina. Zvečata se tudi pretok skozi koronarne arterije in poraba kisika v srčni mišici. Dobutamin zniža polnitveni tlak prekatov, zveča utripni in minutni volumen ter zmanjša upornost v sistemske in pljučnem obtoku. Srčna frekvenca in arterijski krvni tlak se pri tem bistveno ne spremenita. Klinični učinek se pojavi že po 1 minuti do po 2 minutah, največji pa približno po 10 do 12 minutah. Učinek traja le nekaj minut po prenehanju infuzije.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Porazdelitev:*

Po intravenski uporabi začne dobutamin delovati v 2 minutah. Največja koncentracija zdravila v plazmi in največji učinki se pojavijo v 10 minutah po začetku intravenskega infundiranja.

Plazemski razpolovni čas dobutamina je od 2 do 3 minute. O tem, ali dobutamin prehaja skozi placento in ali se porazdeli v materino mleko, ni podatkov.

Celotni telesni očistek, ki je večji od minutnega volumna srca, kaže na zelo hitro, nereverzibilno razporeditev dobutamina iz plazme v zunajžilne prostore.

Učinki zdravila minejo kmalu po prenehanju infundiranja.

### *Presnova:*

Razpolovni čas dobutamina je zaradi hitre porazdelitve in presnove s katehol-O-metiltransferazo kratek.

Glavna presnovka sta 3-O-metildobutaminglukuronid in dobutaminglukuronid. Oba sta farmakološko neaktivna, a presnovek 3-O-metildobutamin lahko igra vlogo pri hemodinamskem učinku. Ta (+)-enantiomer je razmeroma močan in zelo selektiven  $\alpha_1$ -adrenergični antagonist. Zato lahko prosti 3-O-metildobutamin, ki kroži v krvi, zavre adrenergične receptorje  $\alpha_1$  in povzroči dodatno zmanjšanje sistoličnega bremena ("afterloada").

### *Izločanje:*

Ledvice so primarno mesto odstranjevanja presnovkov. Večina presnovkov dobutamina se izloči v urinu in le majhna količina se jih izloči v blatu.

Večina zdravila se presnovi ali odstrani v 10 do 12 minutah po prekinitvi infuzije.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij in izkušenj glede farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, teratogenosti in sposobnosti reprodukcije ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Mutagenosti in karcinogenosti niso posebej proučevali.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev metabisulfit (E223)

voda za injekcije

klorovodikova kislina (E507) ali natrijev hidroksid (E524) za uravnavanje pH

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Inotop je fizikalno-kemično nezdružljivo z zelo alkalnimi raztopinami, kot je npr. raztopina natrijevega hidrogenkarbonata 50 mg/ml, z raztopinami, ki vsebujejo metanol ali metabisulfit, furosemid, etakrinsko kislino, hidrokortizon v obliki natrijevega sukcinata, cefazolin natrij, cefalotin natrij, cefamandol naftat, penicilin G, heparin, fenitoin, insulin diazepam ali aminofilin. Dodani metabisulfit (stabilizator) je

zelo reaktiven in lahko razgradi vitamin B1 v isti raztopini. Zdravila Inotop običajno ne mešamo z drugimi zdravili. Če je nujno potrebno, se lahko uporablja v isti raztopini izključno z zdravili z zanesljivo dokazano združljivostjo.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

#### Rok uporabnosti po pripravi

Pripravljena razredčena raztopina je uporabna največ 24 ur. Razredčeno raztopino shranjujte zaščiteno pred direktno svetlobo in UV žarki.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljene raztopine uporabiti takoj.

Če niso uporabljene takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur, če pripravljene raztopine shranjujete v hladilniku (2 °C – 8 °C), razen če ni razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Brezbarvne steklene ampule (steklo tipa I, Ph. Eur.) z 20 ml koncentrata.

Pakiranje: škatla s 5 ampulami.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Koncentrat morate pred uporabo obvezno razredčiti v skupno najmanj 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopine glukoze 50 mg/ml. Za podrobna navodila o redčenju glejte poglavje 4.2. Pri pripravi raztopine uporabljajte aseptično tehniko. Uporabiti smete le bistro in brezbarvno ali blede rumeno raztopino. Zaradi oksidacije lahko postane raztopina blago rožnate barve, kar pa ne vpliva pomembno na njeno učinkovitost. Pripravljeno raztopino za infundiranje je treba uporabiti najkasneje v 24 urah. Razredčeno raztopino shranjujte zaščiteno pred direktno svetlobo in UV žarki.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH,  
Gonzagagasse 16/16,  
1010 Dunaj,  
Avstrija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/03/00783/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 04.01.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 02.03.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

27. 1. 2021