

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Tonocardin 2 mg tablete  
Tonocardin 4 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg doksazosina v obliki 2,43 mg doksazosinijevega mesilata.  
Ena tableta vsebuje 4 mg doksazosina v obliki 4,85 mg doksazosinijevega mesilata.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 2 mg tableta vsebuje 40,00 mg laktoze monohidrata, kar ustreza 38,00 mg laktoze.  
Ena 4 mg tableta vsebuje 80,00 mg laktoze monohidrata, kar ustreza 76,00 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tonocardin 2 mg tablete so bele, zaobljene, bikonveksne tablete z zarezo na eni strani in vtisnjnim napisom PLIVA na drugi strani. Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

Tonocardin 4 mg tablete so bele, zaobljene, bikonveksne tablete z zarezo na eni strani. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### *Hipertenzija*

Zdravilo Tonocardin je indicirano za zdravljenje hipertenzije in ga pri večini bolnikov lahko uporabimo kot začetno zdravilo. Pri bolnikih, pri katerih monoterapija ni dovolj učinkovita, se lahko uporablja tudi v kombinaciji s tiazidnimi diuretiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zaviralci angiotenzinske konvertaze.

##### *Benigna hiperplazija prostate*

Zdravilo Tonocardin je indicirano za zdravljenje motenj pri uriniranju in drugih simptomov, ki se pojavijo pri benigni hiperplaziji prostate pri bolnikih z zvišanim ali normalnim krvnim tlakom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Hipertenzija*

Odmerja se enkrat dnevno. Začetni odmerek je 1 mg zdravila Tonocardin na dan, s čimer se zmanjša tveganje za posturalno hipotenzijo in/ali sinkopo. Po enem tednu ali dveh lahko odmerek zdravila povečamo na 2 mg in nato, če je potrebno, na 4 mg. Večina bolnikov se ustrezno odzove na zdravljenje pri odmerkih do 4 mg. Če je potrebno, lahko odmerek zvečamo na 8 mg ali do največjega priporočenega odmerka 16 mg.

##### *Benigna hiperplazija prostate*

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg zdravila Tonocardin na dan, s čimer se zmanjša tveganje za posturalno hipotenzijo in/ali sinkopo. Po enem tednu ali dveh lahko odmerek zdravila (glede na bolnikovo reakcijo: izboljšanje urodinamike in drugih simptomov, ki se pojavijo pri benigni hiperplaziji prostate) povečamo na 2 mg in nato na 4 mg na dan – do največjega priporočenega odmerka 8 mg na dan. Priporočeno obdobje za prilagajanje odmerka je 1–2 tedna. Običajen dnevni odmerek je od 2 do 4 mg.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost doksazosina pri otrocih in mladostnikih še nista dokazani.

#### *Starostniki (stari 65 let in več)*

Običajni odmerki za odrasle.

#### *Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic*

Farmakokinetika doksazosina je pri bolnikih z okvaro ledvic nespremenjena, zato se priporočajo običajni odmerki za odrasle. Doksazosin se ne odstrani z dializo.

#### *Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter*

Podatki o bolnikih z okvaro jeter in vplivu zdravil, ki vplivajo na presnovo v jetrih (npr. cimetidin), so omejeni. Tako kot pri drugih zdravilih, ki se v celoti presnavljajo v jetrih, je tudi pri jemanju doksazosina potrebna previdnost pri bolnikih z okvaro jeter. Ker izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni, se uporaba doksazosina pri teh bolnikih odsvetuje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Način uporabe

Zdravilo Tonocardin zaužijte z nekaj tekočine ne glede na obrok hrane.

### **4.3 Kontraindikacije**

Doksazosin je kontraindiciran pri:

- znani preobčutljivosti na kinazoline (npr. prazosin, terazosin, doksazosin) ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolnikih z anamnezo ortostatske hipotenzije,
- bolnikih z benigno hiperplazijo prostate s sočasnim zastojem urina v zgornjih sečilih, s kronično okužbo sečil ali s kamni v mehurju,
- dojenju<sup>1</sup> (glejte poglavje 4.6),
- bolnikih s hipotenzijo<sup>2</sup>.

Doksazosin je kot monoterapija kontraindiciran pri bolnikih s prenapoljenim mehurjem ali z anurijo, z napredujočo ledvično insuficienco ali brez nje.

<sup>1</sup> Samo za indikacijo hipertenzija.

<sup>2</sup> Samo za indikacijo benigna hiperplazija prostate.

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

#### *Začetek zdravljenja*

Tako kot pri vseh antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa se je tudi pri doksazosinu pri zelo majhnem številu bolnikov pojavila posturalna hipotenzija, ki se je izražala kot omotica in slabost ali v redkih primerih kot izguba zavesti (sinkopa). Pojavila se je še zlasti na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Na začetku zdravljenja se zato priporoča spremljanje krvnega tlaka z namenom zmanjšanja tveganja za morebitne posturalne učinke. Bolnike je potrebno opozoriti, naj se, predvsem na začetku zdravljenja, izogibajo situacijam, v katerih bi lahko prišlo do poškodb zaradi pojava, omotice ali slabosti.

#### *Priapizem*

Po prihodu zdravila na trg so poročali o podaljšani erekciji in priapizmu v povezavi z uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa-1, vključno z doksazosinom. Če se priapizma ne zdravi takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in trajne izgube potence. Bolnik mora zato poiskati nujno medicinsko pomoč.

Uporaba pri bolnikih z akutnimi težavami s srcem

Tako kot pri drugih vazodilatatornih antihipertenzivih je tudi pri doksazosinu potrebna previdnost pri bolnikih z naslednjimi akutnimi težavami s srcem:

- s pljučnim edemom zaradi aortne ali mitralne stenoze,
- s srčnim popuščanjem pri velikem minutnem volumnu,
- z desnostranskim srčnim popuščanjem zaradi pljučne embolije ali perikardialnega izliva,
- z levostranskim ventrikularnim srčnim popuščanjem z nizkim polnilnim tlakom.

Sočasna uporaba z zaviralci fosfodiesteraze 5 (PDE-5)

Sočasna uporaba doksazosina in zaviralcev fosfodiesteraze 5 (npr. sildenafil, tadalafil in vardenafil) zahteva previdnost, kajti obe vrsti zdravil imata vazodilatatorni učinek in lahko pri nekaterih bolnikih vodi v simptomatsko hipotenzijo. Bolniki morajo biti pred začetkom zdravljenja z zaviralci fosfodiesteraze 5 med zdravljenjem z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa hemodinamsko stabilizirani. Na ta način se zmanjša tveganje za pojav ortostatske hipotenzije. Priporoča se tudi pričetek zdravljenja z najmanjšimi možnimi odmerki zaviralcev fosfodiesteraze 5 in upoštevanje 6-urnega presledka od uporabe doksazosina. Študije z oblikami doksazosina s podaljšanim sproščanjem niso bile izvedene.

Bolniki z okvaro jeter

Tako kot pri drugih zdravilih, ki se v celoti presnovijo v jetrih, je potrebna tudi pri doksazosinu previdnost pri bolnikih z dokazano okvaro delovanja jeter. Ker kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni, se uporaba doksazosina pri teh bolnikih odsvetuje (glejte poglavje 4.2).

Uporaba pri bolnikih z operacijo katarakte

Med operacijo katarakte se je pri nekaterih bolnikih, ki so sočasno ali pred posegom prejeli tamsulozin, pojavil medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (IFIS). Posamezna poročila so prejeli tudi v povezavi z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, zato se možnosti, da gre za učinek celotne skupine zaviralcev, ne more izključiti. Ker lahko IFIS povzroči zaplete med samo operacijo katarakte, je potrebno očesnega kirurga še pred posegom opozoriti, da bolnik prejema ali da je prejemal antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa.

Zdravilo Tonocardin vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

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

Sočasna uporaba doksazosina z zaviralci **fosfodiesteraze tipa 5** (npr. sildenafil, tadalafil in vardenafil) lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Študije z oblikami doksazosina s podaljšanim sproščanjem niso bile izvedene.

Večina (98 %) plazemskega doksazosina je vezana na proteine. *In vitro* podatki za človeško plazmo kažejo, da doksazosin nima učinka na vezavo digoksina, fenitoina, varfarina ali indometacina na proteine.

Klinične izkušnje kažejo, da so doksazosin dajali brez kakršnih koli škodljivih interakcij s tiazidnimi diuretiki, furosemidom, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, antibiotiki, peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili, urikozuriki in antikoagulanti. Vendar pa podatki iz uradnih študij o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili niso na voljo.

Doksazosin okrepi antihipertenzivni učinek drugih antagonistov **adrenergičnih receptorjev alfa** in drugih **antihipertenzivov**.

V odprtem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 22 zdravih moških prostovoljcih so ob uporabi enkratnega odmerka 1 mg doksazosina na prvi dan štiridnevnega peroralnega zdravljenja s **cimetidinom** (400 mg dvakrat dnevno) zabeležili 10 % povečanje povprečne AUC doksazosina, brez statistično značilnih sprememb povprečne  $C_{max}$  in povprečnega razpolovnega časa doksazosina. 10 % povečanje povprečne AUC pri sočasni uporabi doksazosina in cimetidina je znotraj običajne spremembe med posamezniki (27 %) povprečne AUC doksazosina ob sočasni uporabi placeba.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri indikaciji benigna hiperplazija prostate:  
Navedba smiselno ni potrebna.

Pri indikaciji hipertenzija:

##### Nosečnost

V študijah na živalih niso odkrili teratogenega delovanja doksazosina, le po dajanju ekstremno velikih odmerkov se je zmanjšala stopnja preživetja plodov (glejte poglavje 5.3). Ti odmerki so bili približno tristokrat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi. Dobro kontroliranih kliničnih študij varnosti jemanja doksazosina pri nosečnicah ni, zato tudi varnost doksazosina v obdobju nosečnosti ni dokazana. Uporaba zdravila Tonocardin zaradi tega ni priporočena oziroma je dopustna samo takrat, ko je pričakovana korist zdravljenja za mater večja od morebitnega tveganja za plod.

##### Dojenje

Zdravilo Tonocardin je kontraindicirano med dojenjem. Doječe matere zdravila Tonocardin ne smejo jemati, ker so ugotovili kopičenje zdravila v mleku doječih podgan in ker ni podatkov o izločanju zdravila v mleko doječih žensk (glejte poglavje 4.3).

Druga možnost je, da mati preneha z dojenjem, če je zdravljenje z zdravilom Tonocardin potrebno (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tonocardin lahko zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja strojev, še zlasti na začetku zdravljenja.

#### 4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so bili opaženi in poročani med zdravljenjem z zdravilom Tonocardin in navedeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10.000$ 0 do $< 1/1.000$ )	Zelo redki ( $< 1/10.000$ )	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Organski sistem</b>					
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe dihal, okužbe sečil				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				levkopenija, trombocitopenija	

Bolezni imunskega sistema		alergijske reakcije			
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija, zvečan apetit, protin			
Psihiatrične motnje		agitacija, anksioznost, depresija, nespečnost, nervoza			
Bolezni živčevja	omotica, glavobol, somnolenca	cerebrovaskularni insult, hipestezija, sinkopa, tremor		posturalna omotica, parestezija,	
Očesne bolezni				zamegljen vid	medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (IFIS) (glejte poglavje 4.4)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	tinitus			
Srčne bolezni	palpitacije, tahikardija	angina pectoris, miokardni infarkt		bradikardija, srčne aritmije	
Žilne bolezni	hipotenzija, posturalna hipotenzija			vročinski oblivi	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhitis, kašelj, dispneja, rinitis	epistaksa		bronhospazem	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, dispepsija, suha usta, navzea	zaprtje, diareja, flatulenca, bruhanje, gastroenteritis			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalni jetrni testi		holestaza, hepatitis, zlatenica	
Bolezni kože in podkožja	pruritus	kožni izpuščaj		alopecija, purpura, urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu, mialgija	artralgija	mišični krči, mišična šibkost		
Bolezni sečil	cistitis, urinska inkontinenca	disurija, hematurija, pogosto uriniranje,	poliurija	motnje uriniranja, nikturija, povečana diureza	
Motnje reprodukcije in		impotenca		ginekomastija, priapizem	retrogradna ejakulacija

dojk					
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, bolečine v prsnem košu, gripi podobni simptomi, periferni edem	bolečine, edem obraza		utrujenost, splošno slabo počutje	
Preiskave		povečanje telesne mase			

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Če se po prevelikem odmerjanju pojavi hipotenzija, je potrebno bolnika nemudoma položiti na hrbet (vznak) tako, da bo njegova glava nižje kot preostalo telo. Po potrebi je treba izvesti tudi druge podporne ukrepe. Ker se doksazosin skoraj v celoti veže na proteine, dializa ni indicirana.

Če je ta ukrep nezadosten, je potrebno začeti zdravljenje šoka z nadomestki tekočine. Če je potrebno, se lahko nato uporabi vazopresor. Potrebno je spremljanje in po potrebi uravnavanje delovanja ledvične funkcije.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa

Oznaka ATC: C02CA04

Doksazosin je močan in selektiven kompetitivni antagonist posinaptičnih adrenergičnih receptorjev alfa 1. Posledica tega delovanja je padec sistemskega krvnega tlaka. Doksazosin je primeren za peroralno aplikacijo pri bolnikih z esencialno hipertenzijo enkrat dnevno.

Doksazosin nima negativnega vpliva na presnovo in je zato primeren za uporabo pri bolnikih s sladkorno boleznijo, protinom in z insulinsko rezistenco.

Primeren je tudi za bolnike z astmo, s hipertrofijo levega prekata in za starostnike. Zdravljenje z doksazosinom zmanjša hipertrofijo levega prekata, zavira agregacijo trombocitov in okrepi delovanje tkivnega aktivatorja plazminogena. Poleg tega izboljša občutljivost tkiv za insulin pri bolnikih z insulinsko rezistenco.

Doksazosin je v dolgotrajnih kliničnih raziskavah poleg svojega antihipertenzivnega učinka tudi blago zmanjšal koncentracije celokupnega holesterola v plazmi, LDL-holesterola in trigliceridov, zato je še posebej koristen pri bolnikih s hiperlipidemijo.

Aplikacija doksazosina bolnikom z BHP pomembno izboljša urodinamiko in simptome. Učinek pri BHP naj bi bil posledica selektivnega zaviranja alfa-adrenoceptorjev v stromi in kapsuli prostate ter vratu sečnega mehurja.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se doksazosin pri ljudeh (mladi, odrasli moški ali starostniki obeh spolov) dobro absorbira. Biološko razpoložljivega je približno dve tretjini odmerka.

### Porazdelitev

Približno 98 % doksazosina se veže na proteine.

### Biotransformacija

Doksazosin se obsežno presnavlja tako pri človeku kot pri testnih živalih. Glavna pot izločanja je blato. Plazemske koncentracije presnovkov so majhne. Najaktivnejši presnovek (6'-hidroksi) doseže pri človeku le eno štiridesetino plazemske koncentracije učinkovine, kar kaže, da je antihipertenzivni učinek v večjem delu posledica delovanja doksazosina.

### Izločanje

Povprečna razpolovna doba izločanja iz plazme traja 22 ur, zato ga bolniki jemljejo le enkrat na dan.

### Posebne skupine bolnikov

Podatki o bolnikih z okvaro jeter in vplivu zdravil, ki vplivajo na presnovo v jetrih (npr. cimetidin), so omejeni. V klinični raziskavi na 12 osebah z zmerno okvaro jeter se je ob enkratnem odmerku doksazosina AUC zvečala za 43 %, navidezni očistek pa se je zmanjšal za 40 %. Tako kot pri drugih zdravilih, ki se v celoti presnavljajo v jetrih, je tudi pri jemanju doksazosina potrebna previdnost pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

### Akutna toksičnost

Vrednost LD<sub>50</sub> je bila pri podganah po peroralni in subkutani aplikaciji večja od 5 g/kg. Pri miših je bila vrednost LD<sub>50</sub> po peroralni aplikaciji 2935 mg/kg, po subkutani aplikaciji pa 4087 mg/kg.

### Kronična toksičnost

Pri miših se je po 18 mesecih prejetanja doksazosina v odmerku 40 mg/kg pojavila fibroza miokarda. Pri podganah se je fibroza miokarda pojavila po 6 mesecih prejetanja 80 mg/kg doksazosina ali po 24 mesecih prejetanja 40 mg/kg doksazosina. Pri manjših odmerkih kardiotoksičnosti niso opazili. Pri psih se je pri odmerku 20 mg/kg pojavilo zoženje zenice in edem optičnega diskusa. Pri odmerku 5 mg/kg tega niso opazili.

### Genotoksičnost in kancerogenost

Dokazov o mutagenem potencialu ali kancerogenosti pri miših ali podganah ni.

### Reproduktivna toksičnost in vpliv na razvoj

Doksazosin je zmanjšal plodnost pri samcih podgan, ki so prejeli celokupni odmerek 20 mg/kg/dan. Učinek je bil reverzibilen, izzvenel pa je dva tedna po umiku doksazosina. Inhibicija erekcije in ejakulacije sta se pri samcih podgan pojavili pri odmerkih 10 in 20 mg/kg, ne pa pri odmerku 5 mg/kg. Ob prenehanju dajanja doksazosina je ta učinek izzvenel. Šest mesecev po prekinitvi dajanja doksazosina ni bilo nobenih zakasnelih učinkov.

Pri kuncih in podganah niso zasledili teratogenih učinkov. V eni raziskavi na kuncih so opazili zmanjšano preživetje plodov. Ob dnevnih peroralnih odmerkih do 41 mg/kg, ki so jih prejemale breje kunčje samice, niso zabeležili nobenih dokazov o škodljivem delovanju na plod, odmerek 82 mg/kg/dan pa je bil povezan z zmanjšanim preživetjem plodov.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
mikrokristalna celuloza (E460)  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat (E572)  
natrijev lavrilsulfat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tonocardin 2 mg tablete:

Škatla z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu).

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu).

Škatla z 90 tabletami (9 x 10 tablet v pretisnem omotu).

Tonocardin 4 mg tablete:

Škatla z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu).

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu).

Škatla z 90 tabletami (9 x 10 tablet v pretisnem omotu).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Pot k sejmišču 35  
1231 Ljubljana - Črnuče  
Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Tonocardin 2 mg tablete:

Škatla z 20 tabletami: H/92/01539/001

Škatla s 30 tabletami: H/92/01539/002

Škatla z 90 tabletami: H/92/01539/003

Tonocardin 4 mg tablete:

Škatla z 20 tabletami: H/92/01539/004

Škatla s 30 tabletami: H/92/01539/005

Škatla z 90 tabletami: H/92/01539/006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET  
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 08. 03. 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16. 05. 2023