

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tracrium 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 10 mg atrakurijevega besilata.
Ena ampula (2,5 ml raztopine) vsebuje 25 mg atrakurijevega besilata.
Ena ampula (5 ml raztopine) vsebuje 50 mg atrakurijevega besilata.
Raztopina za injiciranje ali infundiranje ne vsebuje protimikrobnega konzervansa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje
Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, praktično brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tracrium je visokoselektivni, kompetitivni ali nedepolarizirajoči zaviralec živčnomišičnega prenosa, ki ga uporabljamo kot dodatek pri splošni anesteziji, da omogoči trahealno intubacijo in sprošča skeletno mišičje med kirurškim posegom ali nadzorovano ventilacijo ter olajša mehanično ventilacijo pri bolnikih na oddelku za intenzivno nego.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporaba injekcij pri odraslih

Injekcije zdravila Tracrium uporabljamo intravensko. Razpon odmerjanja pri odraslih je od 0,3 do 0,6 mg/kg telesne mase (odvisno od zahtevanega trajanja popolne blokade) in omogoča ustrezno sproščanje v 15 do 35 minutah.

Endotrahealno intubacijo je navadno mogoče narediti že 90 sekund po intravenskem vbrizganju odmerka 0,5 do 0,6 mg/kg telesne mase.

Popolno blokado je mogoče po potrebi podaljšati z dodatnimi odmerki zdravila od 0,1 do 0,2 mg/kg telesne mase. Zaporedni dodatni odmerki ne povzročajo kopičenja nevro-muskularnega zaviralnega učinka zdravila.

Spontano okrevanje po končani popolni blokadi nastopi po približno 35 minutah, izmerjeno z vzpostavitevijo tetaničnega odgovora na 95 % normalno nevro-muskularno funkcijo.

Nevromuskularni blok, ki ga povzroči zdravilo Tracrium, lahko hitro odpravimo z običajnimi odmerki antiholinesteraznih zdravil, kot sta neostigmin in edrofonij, s sočasno ali predhodno uporabo atropina, ne da bi prišlo do rekurarizacije.

Uporaba infuzije pri odraslih

Po začetnem bolusnem odmerku zdravila Tracrium 0,3 do 0,6 mg/kg telesne mase ga lahko uporabljamo za vzdrževanje nevro-muskularnega bloka med dolgotrajnimi kirurškimi posegi, in sicer s kontinuirano infuzijo v odmerkih po 0,3 do 0,6 mg/kg telesne mase/uro.

Zdravilo Tracrium lahko dajemo z infuzijo med kirurškim posegom za srčno pljučni odvod pri priporočeni hitrosti infuzije. Povzročena hipotermija na telesno temperaturo 25 °C do 26 °C zmanjša razgradnjo atrakurija, zato lahko pri tako znižanih temperaturah vzdržujemo popolni nevro-muskularni blok s približno polovično prvotno hitrostjo infuzije.

Zdravilo Tracrium je združljivo z nekaterimi infuzijskimi raztopinami, v katerih ostane obstojno v navedenem času (glejte poglavje 6.6).

Uporaba pri otrocih

Odmerjanje za otroke, stare 1 mesec in več, je enako kot za odrasle, glede na telesno maso.

Uporaba pri novorojenčkih

Zdravila Tracrium pri novorojenčkih ni priporočljivo uporabljati, ker na voljo ni dovolj podatkov (glejte poglavje 5.1).

Uporaba pri starejših bolnikih

Zdravilo Tracrium lahko starejšim osebam dajemo v običajnih odmerkih. Vendar je priporočljivo, da je začetni odmerek na spodnji meji priporočenih vrednosti in da je dajanje počasno.

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in/ali jeter

Zdravilo Tracrium lahko uporabljamo v običajnih odmerkih za vse stopnje delovanja ledvic ali jeter, tudi pri hudih okvarah in odpovedovanju.

Uporaba pri bolnikih s kardiovaskularno boleznijo

Bolnikom s klinično pomembno kardiovaskularno boleznijo je treba dati začetni odmerek zdravila Tracrium počasi, v 60 sekundah.

Uporaba pri bolnikih na oddelku za intenzivno nego

Po začetnem bolusnem odmerku med 0,3 do 0,6 mg/kg telesne mase lahko zdravilo Tracrium uporabljamo za vzdrževanje nevro-muskularnega bloka, in sicer dajemo kontinuirano infuzijo s hitrostjo 11 do 13 mikrogramov/kg telesne mase/min (0,65 do 0,78 mg/kg telesne mase/uro). Vendar obstajajo med bolniki velike razlike, kar zadeva odmerjanje. Zahteve glede odmerjanja je mogoče sčasoma spreminjati. Nekateri bolniki potrebujejo majhne hitrosti infundiranja, kot je 4,5 mikrogramov/kg telesne mase/min (0,27 mg/kg telesne mase/uro), ali tako velike hitrosti, kot je 29,5 mikrogramov/kg telesne mase/min (1,77 mg/kg telesne mase/uro).

Hitrost spontanega okrevanja bolnikov na oddelku za intenzivno nego po nevro-muskularnem bloku z infuzijo zdravila Tracrium ni odvisna od dolžine vnašanja zdravila. Spontano zbujanje pri razmerju zaporedja štirih impulzov > 0,75, to je razmerje med višino četrtega in prvega odgovora oz. trzljaja v zaporedju štirih impulzov (t. i. "train-of-four"), lahko pričakujemo po približno 60 minutah. V kliničnih raziskavah so opazili, da je bil ta razpon od 32 do 108 minut.

Nadziranje

Tako kot pri vseh nevro-muskularnih blokatorjih je tudi med uporabo zdravila Tracrium priporočljivo spremljanje nevro-muskularne funkcije, da bi predvideli individualne potrebe odmerjanja.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. ali cisatrakurij.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot vsi nevro-muskularni blokatorji, tudi zdravilo Tracrium paralizira dihalne in druge skeletne mišice, ne da bi vplivalo na zavest. Zato je treba zdravilo Tracrium uporabljati samo skupaj z ustrezno splošno anestezijo. Zdravilo Tracrium sme dajati ali pa mora njegovo uporabo strogo nadzorovati samo izkušen anesteziolog, ki ima na voljo ustrezno opremo za endotrahealno intubacijo in umetno ventilacijo pljuč.

Pri občutljivih bolnikih obstaja možnost sproščanja histamina med uporabo zdravila Tracrium. Zato je treba zdravilo Tracrium dajati previdno bolnikom, katerih anamneza odkriva večjo občutljivost za delovanje histamina. Še posebej pri bolnikih, ki so že imeli alergijo in astmo, se lahko pojavi bronhospazem.

Pri bolnikih, ki so preobčutljivi za druge nevro-muskularne blokatorje, je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Tracrium, saj so poročali o navzkrižni preobčutljivosti med nevro-muskularnimi blokatorji v visokem odstotku (več kot 50 %) (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Tracrium v priporočenih odmerkih pomembneje ne zavira vagusnega živca in ganglijev, nima klinično pomembnih učinkov na srčno frekvenco in ne kompenzira bradikardije, ki nastane med kirurškim posegom zaradi uporabe številnih anestetikov ali draženja vagusa.

Tako kot pri drugih nedepolarizirajočih nevro-muskularnih blokatorjih lahko pričakujemo večjo občutljivost za atrakurij pri bolnikih z miastenijo gravis, drugimi oblikami živčnomišične bolezni in hudimi elektrolitskimi motnjami.

Bolnikom, pri katerih pričakujemo večji padec arterijskega tlaka, npr. tistim s hipovolemijo, je treba zdravilo Tracrium dajati 60 sekund.

Zdravilo Tracrium se inaktivira z visokim pH, zato ga ne smemo mešati v isti brizgi s tiopentonom ali drugimi alkalnimi zdravili. Če dajemo po istem kanalu druga zdravila, moramo venski kanal vsakokrat prebrizgati s fiziološko raztopino.

Kadar izberemo za mesto injiciranja majhno veno, jo je treba po injekciji zdravila Tracrium splakniti s fiziološko raztopino. Kadar pa poleg njega dajemo še druge anestetike skozi isti stalni kateter ali kanilo, je treba vsako zdravilo splakniti z zadostno količino fiziološke raztopine.

Zdravilo Tracrium je hipotonik in ga ne smemo dajati v infuzijski sistem za transfuzijo krvi.

Raziskave maligne hipertermije, opravljene na občutljivih živalih (prašičih), in klinične raziskave na bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, kažejo, da zdravilo Tracrium ne povzroča tega sindroma.

Tako kot proti drugim nedepolarizirajočim nevro-muskularnim blokatorjem lahko tudi nanj razvijejo odpornost bolniki z opeklinami. Njim je včasih potrebno povečati odmerke, odvisno od časa, pretečenega od nastanka, in velikosti opeklina.

Bolniki na oddelku za intenzivno nego

Po vnosu velikih odmerkov zdravila laboratorijskim živalim so povezovali učinek lavdanozina, presnovka atrakurija, s prehodno hipotenzijo ter s cerebralnimi ekscitacijskimi učinki pri nekaterih vrstah živali. Čeprav so pri bolnikih na oddelku za intenzivno nego, ki so prejeli atrakurij, opazili konvulzije, niso ugotovili vzročne zveze z lavdanozinom (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nevromuskularni blok, ki ga povzroči zdravilo Tracrium, se lahko poveča pri sočasni uporabi inhalacijskih anestetikov, kot so halotan, izofluran in enfluran.

Tako kot pri vseh nedepolarizirajočih nevro-muskularnih blokatorjih se lahko velikost in/ali trajanje nedepolarizacijske živčnomišične blokade poveča kot posledica interakcije z:

- antibiotiki, vključno z aminoglikozidi, polimiksini, spektinomycinom, tetraciklini, linkomicinom in klindamicinom;
- antiaritmiki: propranololom, zaviralci kalcijevih kanalčkov, lidokainom, prokainamidom in kinidinom;
- diuretiki: furosemidom in verjetno manitolom, tiazidnimi diuretiki in acetazolamidom;
- magnezijevim sulfatom;
- ketaminom;
- litijevimi solmi;
- ganglijskimi zaviralci: trimetafanom, heksametonijem.

V redkih primerih lahko nekatera zdravila poslabšajo ali razkrijejo prikrito miastenijo gravis ali v resnici povzročijo miastenjski sindrom. Posledica je povečana občutljivost za zdravilo Tracrium. Takšna zdravila vključujejo različne antibiotike, betaadrenergične blokatorje (propranolol, oksiprenolol), antiaritmike (prokainamid, kinidin), antirevmatike (klorokin, D-penicilamin), trimetafan, klorpromazin, steroide, fenitoin in litij.

Začetek nedepolarizacijske živčnomišične blokade se verjetno podaljša, trajanje bloka pa skrajša pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno antikonvulzivno zdravljenje.

Kombinirana uporaba nedepolarizirajočih nevro-muskularnih blokatorjev in zdravila Tracrium lahko povzroči določeno stopnjo živčnomišične blokade poleg tiste, ki jo lahko pričakujemo pri uporabi skupnega odmerka, ki ima enak učinek kot zdravilo Tracrium. Sinergistični učinki so lahko različni pri različnih kombinacijah zdravil.

Depolarizirajočih mišičnih relaksantov, kot je suksametonijev klorid, bolnikom ne bi smeli dajati za podaljšanje nevro-muskularnih zaviralnih učinkov nedepolarizirajočih snovi, kot so atrakurij, ker bi to lahko povzročilo dolgotrajno in zapleteno (kompleksno) blokado, katere prekinitev z uporabo antiholinesteraznih zdravil utegne biti težavna.

Zdravljenje z antiholinesterazami npr. donepezil, ki se običajno uporablja pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni, lahko skrajša delovanje in zmanjša intenziteto živčnomišične blokade z atrakurijem.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale, da zdravilo Tracrium ne vpliva pomembno na fetalni razvoj.

Tako kot vse zaviralce živčnomišičnega prenosa se sme zdravilo Tracrium uporabljati v nosečnosti samo tedaj, kadar pričakovana korist za mater upravičuje morebitno tveganje za plod.

Zdravilo Tracrium je primerno za vzdrževanje mišične sprostitve med carskim rezom, ker po uporabi priporočenih odmerkov ne prehaja skozi placento v klinično pomembnih količinah.

Dojenje

Ni še raziskano ali se zdravilo Tracrium izloča z materinim mlekom ali ne.

Plodnost

Študij plodnosti niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

To opozorilo ni direktno povezano z uporabo atrakurija. Atrakurij se vedno uporablja v kombinaciji s splošnim anestetikom, zato je za opravljanje tovrstnih opravil po splošni anesteziji potrebno upoštevati običajne previdnostne ukrepe.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih, ki ju pripisujejo sproščanju histamina, to sta hipotenzija (blaga, prehodna) in rdečica kože. Zelo redko so pri bolnikih, ki so prejeli atrakurij skupaj z enim ali več anestetiki, poročali o anafilaktoidnih ali anafilaktičnih reakcijah.

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). Zelo pogosta, pogosta in občasna pogostnost je bila določena iz podatkov iz kliničnih preizkušanj. Redka in zelo redka pogostnost je bila večinoma pridobljena iz spontanih podatkov. Neznana pogostnost se nanaša na tiste reakcije, pri katerih pogostnosti ni bilo mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

<i>Podatki iz kliničnih preskušanj</i>	
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija (blaga, prehodna) [#] , rdečica kože [#]
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	bronhospazem [#]
<i>Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom</i>	
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	Anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom, motnjami cirkulacije in zastojem srca.
Zelo redko so poročali o anafilaktoidnih ali anafilaktičnih reakcijah, vključno z anafilaktičnim šokom, pri bolnikih, ki so prejeli atrakurij skupaj z enim ali več anestetiki.	
Bolezni živčevja	
neznana pogostnost	konvulzije
O konvulzijah so poročali pri bolnikih na oddelku za intenzivno nego, ki so atrakurij prejeli skupaj z drugimi zdravili. Navadno so imeli eno ali več zdravstvenih stanj s predispozicijo za konvulzije (npr. kranialno travmo, cerebralni edem, virusni encefalitis, hipoksično encefalopatijo, uremijo). Vzročne zveze z lavdanozinom niso ugotovili. Zdi se, da v kliničnih preskušanjih ne obstaja povezava med koncentracijo lavdanozina v plazmi ter pojavom konvulzij.	
Bolezni kože in podkožnega tkiva	
redki	urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana pogostnost	miopatija, mišična oslabelost
Obstajajo poročila o mišični oslabelosti in/ali miopatiji po daljši uporabi mišičnih relaksantov pri hudih bolnikih na oddelku za intenzivno nego. Večina bolnikov je sočasno prejela kortikosteroide. Te pojave so redko zasledili v povezavi z atrakurijem, vzročne zveze pa niso ugotovili.	

Neželeni učinki, ki so jih pripisali sproščanju histamina, so označeni z [#]

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 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

Simptomi in znaki

Podaljšana mišična paraliza in njene posledice so glavni znaki prevelikega odmerjanja.

Zdravljenje

Nujno je treba vzdrževati bolnikove dihalne poti in obenem uvesti podporno ventilacijo s pozitivnim tlakom, dokler ne začne bolnik sam zadovoljivo dihati.

Potrebna je popolna sedacija, ker atrakurij ne vpliva na zavest.

Okrevanje lahko pospešimo z dajanjem antiholinesteraznih snovi, skupaj z atropinom ali glikopirolatom, ko se pojavijo znaki spontanega okrevanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: mišični relaksanti s perifernim delovanjem, oznaka ATC: M03AC04

Zdravilo Tracrium je visokoselektiven kompetitivni ali nedepolarizirajoči zaviralec živčnomišičnega prenosa.

Zdravilo Tracrium ne vpliva neposredno na očesni tlak, zato je primerno za uporabo v očesni kirurgiji.

Pediatrična populacija

Maloštevilni podatki iz literature pri novorojenčkih nakazujejo v tej populaciji v primerjavi z otroki variabilen čas do začetka delovanja in variabilno trajanje delovanja atrakurija (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Biotransformacija

Zdravilo Tracrium se razgradi s Hofmannovo eliminacijo, neencimskim procesom, ki nastopi pri fiziološkem pH krvi in normalni telesni temperaturi, ter s hidrolizo estra, ki ga katalizirajo nespecifične esteraze.

Preizkusi s plazmo bolnikov z majhnimi vrednostmi psevdoholinesteraze kažejo, da razgradnja zdravila Tracrium ni spremenjena.

Razlike v bolnikovi vrednosti pH krvi in telesni temperaturi, ki so v fizioloških mejah, ne vplivajo v večji meri na trajanje učinka zdravila Tracrium.

Hemofiltracija in hemodiafiltracija le v zelo majhni meri vplivata na ravni atrakurija in njegovih presnovkov v plazmi, vključno z lavdanozinom. Učinki hemodialize in hemoperfuzije na raven atrakurija ter njegovih metabolitov v plazmi niso znani.

Izločanje

Prenehanje živčnomišičnega zaviralnega učinka zdravila Tracrium ni odvisno od njegove presnove v jetrih ali ledvicah niti od njegovega izločanja. Zato je malo verjetno, da bi na trajanje njegovega delovanja vplivala ledvična in jetrna okvara ali obtočne motnje.

Razpolovna doba atrakurija je približno 20 minut, volumen porazdelitve pa je 0,16 l/kg. Atrakurij je v 82 % vezan na plazemske proteine.

Koncentracije presnovkov so večje pri bolnikih na oddelku za intenzivno nego, ki imajo nenormalno ledvično ali jetrno delovanje ali oboje (glejte poglavje 4.4). Presnovki ne vplivajo na živčnomišično blokado.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost

Mutagenost atrakurija so ocenjevali v treh kratkotrajnih preizkusih. Atrakurij ni bil mutagen v *in vitro* Amesovem preizkusu na salmoneli v koncentracijah do 1000 µg/ploščo ali v *in vivo* preizkusu na kostnem mozgu podgane v odmerkih, ki so povzročili živčnomišično blokado. V drugem preizkusu *in vitro*, t. j. na limfatičnih celicah, pri miših niso opazili mutagenosti ob odmerkih zdravila do 60 µg/ml, ki so uničili do 50 % zdravljenih celic, zmerno mutagenost pa so zasledili pri koncentracijah 80 µg/ml v odsotnosti metabolizirajoče učinkovine, slab mutageni učinek pa pri zelo visokih koncentracijah (1200 µg/ml), ko so dodali presnovne encime. Pri obeh koncentracijah je bilo uničenih več kot 80 % celic.

Glede na vrsto izpostavljenosti človeka atrakuriju sodijo, da je tveganje za nastanek mutagenega učinka pri bolnikih, ki so deležni relaksacije z zdravilom Tracrium med kirurškim posegom, zanemarljivo.

Kancerogenost

Raziskav kancerogenosti ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzensulfonska kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Tracrium se inaktivira z visokim pH, zato ga ne smemo mešati v isti brizgi s tiopentonom ali drugimi alkalnimi zdravili.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilo Tracrium je potrebno po odprtju ampule uporabiti v celoti, vso neporabljeno raztopino v odprti ampuli pa je treba zavreči.

Zdravilo Tracrium se lahko razredči z različnimi infuzijskimi raztopinami, v katerih ostane obstojno v navedenem času (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Krajša obdobja shranjevanja pri temperaturi do 25 °C so dovoljena, vendar le zato, da omogočijo prevoz ali začasno shranjevanje zunaj hladilnika. Ocenjujejo, da bi nastopila 5 % izguba učinkovitosti zdravila Tracrium pri enomesečnem shranjevanju pri temperaturi 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.6.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tracrium 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje:

- škatla s 5 ampulami po 2,5 ml raztopine
- škatla s 5 ampulami po 5 ml raztopine

Ampule so iz prozornega, nevtralnega stekla hidrolitske odpornosti tipa I.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Tracrium je združljivo z naslednjimi infuzijskimi raztopinami, v katerih ostane obstojno v navedenem času:

<i>Infuzijska raztopina</i>	<i>Obstojnost</i>
Intravenska raztopina natrijevega klorida, BP (0,9 %)	24 ur
Intravenska raztopina glukoze, BP (5 %)	8 ur
Ringerjeva raztopina, USP	8 ur
Intravenska raztopina natrijevega klorida (0,18 %) in glukoze (4 %), BP	8 ur
Intravenska raztopina natrijevega laktata, BP (Hartmannova raztopina)	4 ure

Kadar razredčimo atrakurijev besilat v teh raztopinah, da bi dobili koncentracije 0,5 mg/ml in več, ostanejo tako pripravljene raztopine obstojne na svetlobi in pri temperaturi do 30 °C za zgoraj navedeni čas.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/01551/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.11.1994

Datum zadnjega podaljšanja: 22.04.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.09.2023