

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nitronal 1 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 1 mg gliceriltrinitrata.

50 ml raztopine za infundiranje (ena viala) vsebuje 50 mg gliceriltrinitrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 44,5 mg glukoze v obliki 49 mg glukoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra in brezbarvna vodna raztopina s pH 3.0-5.5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- huda angina pectoris: npr. nestabilna in vazospastična
- akutni miokardni infarkt
- akutna odpoved levega prekata
- hipertenzivna kriza s srčnim popuščanjem
- vzdrževanje nadzorovane hipotenzije
- koronarni spazmi, ki jih povzroča kateter
- za povečanje tolerance za ishemijo med PTA (Perkutana Transluminalna Angioplastika)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje določamo glede na začetne klinične in hemodinamske vrednosti in ga individualno prilagajamo bolnikovim potrebam in odzivanju parametrov, ki jih je treba nadzorovati.

Zdravljenje začnemo z odmerkom 0,5-1,0 mg gliceriltrinitrata na uro in odmerjanje prilagodimo bolnikovim potrebam; praviloma je največji odmerek 8 mg gliceriltrinitrata na uro, redko 10 mg na uro.

Pri akutnem miokardnem infarktu je treba čim prej začeti z neprekinjenim intravenskim infundiranjem. Če je sistolični krvni tlak večji od 100 mm Hg, lahko infundiramo 2-8 mg na uro (33-133 µg na minuto), izjemoma do 10 mg na uro (166 µg na minuto), dokler simptomi angine pectoris ne minejo.

Pri akutni odpovedi levega prekata (pljučnem edemu): 2-8 mg na uro (33-133 µg na minuto) 1-2 dni.

Bolnika s hudo angino pectoris zdravimo na oddelku za intenzivno nego z odmerki 2-8 mg na uro (33-133 µg na minuto). Med infundiranjem je treba nenehno preverjati hemodinamski status. Hkrati je treba nenehno spremljati sistolični in diastolični krvni tlak, srčno frekvenco in hemodinamske parametre (desnosrčni kateter), kot so pljučni arterijski sistolični tlak (PASP), pljučni kapilarni tlak (PCP), pljučni arterijski diastolični tlak (PADP), minutni volumen (CO), potrebno je narediti tudi EKG (meritev segmenta ST).

Pri hipertenzivni krizi s srčnim popuščanjem ob nenehnem spremljanju krvnega tlaka in srčne frekvence infundiramo 2-8 mg gliceriltrinitrata na uro (povprečno 5 mg na uro).

Za nadzorovano hipotenzijo dajemo glede na anestezijski postopek in želeno zmanjšanje krvnega tlaka 0,12-0,6 mg na kg telesne mase na uro (2-10 µg/kg telesne mase na minuto) ob nadzoru z EKG in invazivnem nadzoru krvnega tlaka.

Bolnikom z jetrno in ledvično odpovedjo odmerki zmanjšamo glede na stopnjo odpovedi.

Da bi se izognili pojemanju ali izostanku delovanja zdravila, izberemo najmanjši odmerek, ki je še klinično učinkovit. Če je primerno, presodimo o intermitentnem načinu dajanja ali izmeničnem zdravljenju z drugimi vazodilatatorji.

Pediatrična populacija

Izkušnje pri otrocih so omejene.

Način uporabe

Zdravljenje z intravenskim infundiranjem gliceriltrinitrata izvajamo v bolnišnici in ob stalnem nadzorovanju delovanja srca in ožilja.

Zdravilo Nitronal lahko infundiramo nerazredčeno z ustreznimi napravami ali razredčeno (npr. s fiziološko raztopino ali 5 % raztopino glukoze). Kadar dajemo zdravilo v kombinaciji z drugimi raztopinami za infundiranje, je treba upoštevati proizvajalčevo navodilo o kompatibilnosti, kontraindikacijah, stranskih učinkih in medsebojnem delovanju z drugimi zdravili.

Za navodila glede redčenja zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Glede na klinični status, hemodinamiko in EKG lahko zdravljenje traja do tri dni ali dlje. O trajanju zdravljenja odloči zdravnik.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Nitronal ne smemo dajati bolnikom z naslednjimi stanji:

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino, nitro spojine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- akutna odpoved obtočil (šok, kolaps)
- kardiogeni šok, razen kadar intra-aortna balonska črpalka ali zdravila s pozitivnim inotropnim učinkom zagotavljajo dovolj **velik** polnilni tlak levega prekata
- toksični pljučni edem
- huda hipotenzija (sistolični krvni tlak pod 90 mm Hg)
- bolezni, pri katerih je zvišan intrakranialni tlak (dodatno povečanje krvnega tlaka so doslej opazili le pri dajanju velikih intravenskih odmerkov gliceriltrinitrata) (glejte tudi poglavje 4.5).

Zaradi znatno povečanega hipotenzivnega učinka in z njim povezanih hudih neželenih učinkov (npr. sinkope, srčnomišičnega infarkta) bolniki, ki se zdravijo z donorji dušikovega oksida (npr. zdravilo Nitronal) ne smejo jemati inhibitorjev fosfodiesteraze (zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije ali pulmonarne arterijske hipertenzije).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Gliceriltrinitrat moramo previdno dajati pri:

- hipertrofični obstruktivski kardiomiopatiji, konstrikcijskem perikarditisu in perikardialni tamponadi
- majhnem polnilnem tlaku, npr. pri akutnem srčnomišičnem infarktu, zmanjšanem delovanju levega prekata (odpovedi levega prekata). Izogibati se je treba zmanjšanju sistoličnega krvnega tlaka pod 90 mm Hg.
- aortni in/ali mitralni stenozi
- nagnjenosti k ortostatičnim motnjam regulacije obtočil
- bolnikov s hudo jetrno ali ledvično okvaro

Pri bolnikih s pomanjkanjem volumna krvi je na začetku zdravljenja z zdravilom Nitronal potrebno ustrezno nadomeščanje tega volumna.

Pri zdravljenju sladkornih bolnikov se je treba izogibati uporabi glukoze kot raztopine za redčenje in upoštevati, da zdravilo Nitronal vsebuje 44,5 mg glukoze na ml.

Pri največjem odmerku 8 mg na uro bolnik prejme 0,356 g glukoze v 1 uri oz. 8,544 g glukoze v enem dnevu.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno jemanje drugih vazodilatatorjev, antihipertenzivov, zaviralcev beta, kalcijevih antagonistov, nevroleptikov ali tricikličnih antidepresivov in alkohola lahko poveča antihipertenzivno delovanje zdravila Nitronal.

Sočasno jemanje inhibitorjev fosfodiesteraze (zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije ali pulmonarne arterijske hipertenzije) poveča hipotenzivni učinek donorjev dušikovega oksida (npr. zdravila Nitronal). Pojavi se lahko hud in tudi nevaren padec krvnega tlaka, ki lahko privede do kolapsa, nezavesti in paradoksalne miokardne ishemije. Zato je sočasno dajanje donorjev dušikovega oksida, npr. učinkovine v zdravilu Nitronal, in inhibitorjev fosfodiesteraze kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Če potrebuje bolnik, ki jemlje inhibitorje fosfodiesteraze (zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije ali pulmonarne arterijske hipertenzije), hitro delujoči nitrat (npr. pri akutnem napadu angine pectoris), ga je treba nemudoma sprejeti v bolnišnico in ga natančno nadzorovati.

Pri sočasnem zdravljenju z dihidroergotaminom lahko zdravilo Nitronal poveča njegovo koncentracijo in s tem hipertenzivno delovanje.

Pri sočasnem dajanju heparina in gliceriltrinitrata se zmanjša učinek heparina. Odmerek heparina je treba ustrezno prilagoditi in skrbno spremljati parametre krvne koagulacije. Po ukinitvi gliceriltrinitrata je lahko krvna koagulacija močno zmanjšana (hitro povečanje delnega tromboplastinskega časa (PTT)), zaradi česar je treba včasih odmerek heparina zmanjšati.

Pri bolnikih, ki so se že zdravili z organskimi nitrati, npr. izosorbid dinitratom, izosorbid-5-mononitratom, je včasih za željen hemodinamični učinek potreben večji odmerek gliceriltrinitrata.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnice in doječe matere smejo prejemati gliceriltrinitrat samo po natančnem navodilu zdravnika, ker z njim med nosečnostjo in dojenjem še ni dovolj izkušenj. Študije na živalih niso pokazale škodljivega učinka na plod (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo tudi pri predpisani uporabi zmanjša sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Ta učinek se zlasti pojavlja na začetku zdravljenja, ob povečanju odmerka, pri menjavi zdravila in v kombinaciji z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri zdravljenju z zdravilom Nitronal, so navedeni spodaj po organskih sistemih glede na naslednje pogostosti pojavljanja:

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).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol

Žilne bolezni

občasni: ortostatska hipotenzija, vročinski oblivi, kolaps

Bolezni prebavil

občasni: navzea, bruhanje

Bolezni kože in podkožja

občasni: alergijske reakcije na koži

zelo redki: ekfoliativni dermatitis

Preiskave

občasni: padec krvnega tlaka

Na začetku zdravljenja je pogost glavobol, ki ga povzročajo nitrati. Običajno med nadaljnjim zdravljenjem mine.

Možna sta od velikosti odmerka odvisen padec krvnega tlaka in povečanje srčne frekvence. Če se krvni tlak močno zmanjša, je treba infundiranje prekiniti. Če se stanje po prekinitvi ne popravi, je treba uvesti ukrepe za uravnavo delovanja srca in ožilja, npr. bolniku dvigniti noge ali začeti z nadomeščanjem volumna.

Ob velikem padcu krvnega tlaka se okrepijo simptomi angine pectoris (paradokсна nitratna reakcija). Občasno so opažena kolapsna stanja, včasih z motnjami srčnega ritma z upočasnjenim pulzom (bradikardna aritmija) in sinkopo (nenadno izgubo zavesti).

Opisali so razvoj tolerance in navzkrižno toleranco z drugimi nitro spojinami.

Da bi se izognili zmanjšanju ali izgubi učinka zdravila, se je treba izogibati neprekinjenemu dajanju velikih odmerkov.

Opomba:

Med infundiranjem zdravila Nitronal se lahko pojavi prehodna hipoksemija kot posledica relativne ponovne porazdelitve pretoka krvi v hipoventilirane alveolarne predele, ki lahko pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo povzroči ishemijo.

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

a) Simptomi prevelikega odmerjanja

Pojavi se lahko padec krvnega tlaka z ortostatskimi motnjami regulacije, refleksna tahikardija in glavobol, šibkost, omotica, somnolenca, vročinski oblivi, navzea, bruhanje in driska.

Pri velikih odmerkih (več kot 20 mg/kg telesne mase) lahko pričakujemo methemoglobinemijo, cianozo, dispnejo in tahipnejo, ki so posledica nastanka nitritnih ionov med presnovo gliceriltrinitrata.

Pri zelo velikih odmerkih se lahko poveča intrakranialni tlak in se pojavijo cerebralni simptomi.

Pri kroničnem dajanju prevelikih odmerkov so izmerili povečane ravni methemoglobina. Mnenja o kliničnem pomenu tega pojava so nasprotujoča.

b) Zdravljenje pri prevelikem odmerjanju

Poleg splošnih nujnih ukrepov, kot so izpiranje želodca in namestitev bolnika v ležeč položaj z dvignjenimi nogami, je treba na oddelku za intenzivno nego spremljati življenjsko pomembne parametre in jih po potrebi uravnati.

Pri bolnikih, pri katerih pride do izrazite hipotenzije in/ali šoka, je potrebno nadomeščanje volumna. Izjemoma lahko infundiramo noradrenalin in/ali dopamin za podporo delovanja srca in ožilja. Dajanje adrenalina in sorodnih snovi je kontraindicirano.

Če se pojavi methemoglobinemija, lahko glede na njeno stopnjo uporabimo naslednje antidote:

1. Vitamin C: 1 g peroralno ali v obliki natrijeve soli intravensko.
2. Metilensko modrilo: do 50 ml 1 % raztopine metilenskega modrila za intravensko dajanje.
3. Toluidinsko modrilo: začetni odmerek 2 do 4 mg/kg telesne mase, samo intravensko; če je treba, ponavljamo odmerek po 2 mg/kg telesne mase v enurnih presledkih.
4. Kisikova terapija, hemodializa, izmenjalna transfuzija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Vazodilatatorji za zdravljenje koronarne ishemije. Organski nitrati.
Oznaka ATC: C01DA02

Farmakodinamični učinki

Gliceriltrinitrat neposredno sprošča gladke mišice krvnih žil in širi žile.

Gliceriltrinitrat močneje deluje na postkapilarne kapacitivne krvne žile in velike arterije, zlasti tiste dele venčnih arterij, ki se še odzivajo, kot na rezistenčne krvne žile. Vazodilatacijski učinek v sistemske ožilju poveča prostornino ven (zbir), zaradi česar se zmanjša venski priliv v srce. Prekatna volumna in polnilna tlaka se zmanjšata (zmanjšanje predobremenitve). Zaradi manjšega polmera prekata in manjše napetosti stene med sistolo se zmanjša miokardna potreba po energiji in kisiku.

Zaradi manjšega srčnega polnilnega tlaka se izboljša prekrvitev subendokardialnih plasti stene, ki jim grozi ishemija. Izboljšata se lahko tudi gibljivost regionalne stene in utripni volumen.

Razširitev velikih perikardnih arterij ne zmanjša samo sistemskega (zmanjšanje poobremenitve), temveč tudi pljučni iztiski upor.

Gliceriltrinitrat sprošča bronhialne mišice, eferentne dele sečnih izvodil, mišice žolčnega mehurja in žolčevoda, požiralnik, debelo in tanko črevo ter sfinktre.

Na molekularni ravni nitrati najverjetneje učinkujejo prek tvorbe dušikovega oksida (NO) in cikličnega gvanozilmonofosfata (cGMP), ki predvidoma posreduje sproščanje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kljub nespremenjenemu odmerjanju in konstantni ravni nitratov učinkovitost zdravila pada. Obstoječa toleranca na zdravilo izzveni v 24 urah po ukinitvi zdravljenja. Pri odmerjanju z vmesnimi presledki niso opazili razvoja tolerance.

Absorpcija

Gliceriltrinitrat se iz črevesa povsem absorbira. Pri podjezični uporabi se gliceriltrinitrat hitro absorbira iz ustne votline.

Porazdelitev

Poročila navajajo, da se gliceriltrinitrat obsežno veže na eritrocite in kopiči v žilni steni.

Vezava na beljakovine v plazmi je približno 60%.

Območje terapevtske krvne koncentracije:

0,1 ng/ml do 3 (-5) ng/ml.

Koncentracija v plazmi:

Pri podjezični uporabi se koncentracija v plazmi pri enem bolniku in med različnimi bolniki močno razlikuje.

Pri podjezičnem odmerku 0,4 mg je C_{max} $1,9 \pm 1,6$ ng/ml (koeficient variacije 87 %) in t_{max} 5 ± 2 min (območje: 2 do 10 minut).

Biotransformacija

Gliceriltrinitrat se med prvim prehodom skozi jetra obsežno presnavlja in spontano hidrolizira v krvi. Presnova pri prvem prehodu je odvisna od tega ali gre za podjezično ali transdermalno uporabo. Absolutna biološka uporabnost je pri podjezični uporabi približno 39 %, pri uporabi obliža pa približno 55 %.

Gliceriltrinitrat se presnavlja v jetrih, pa tudi v mnogih drugih celicah, npr. eritrocitih, s cepitvijo ene ali več nitratnih skupin.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja gliceriltrinitrata je kratka. Pri podjezični uporabi znaša 2,5 do 4,4 minute, pri intravenski uporabi pa 2 do 2,5 minute.

Poleg presnavljanja gliceriltrinitrata prihaja tudi do izločanja presnovkov iz telesa skozi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

a) Toksičnost enkratnega odmerka

LD₅₀

Podgana: (i.v.) 40,83 mg/kg telesne mase
(p.o.) 525,00 mg/kg telesne mase
Pes: (i.v.) 19,00 mg/kg telesne mase

Avtopsija živali ni odkrila patoloških izvidov.

b) Subkronična toksičnost

V 13-tedenski študiji peroralni odmerki gliceriltrinitrata pri

psih: do 5 mg/kg na dan
podganah: do 234 mg/kg na dan
miših: do 608 mg/kg na dan

niso imeli toksičnih učinkov. Samo pri podganah so po velikih odmerkih zasledili počasnejše večanje telesne mase.

c) Toksičnost ponavljajočih odmerkov

Psom so dajali peroralne odmerke do 25 mg/kg na dan 12 tednov. Zasledili so samo blago, od velikosti odmerka odvisno nastajanje methemoglobina. Drugih toksičnih učinkov ni bilo.

Po dajanju odmerkov do 38,1 mg/kg na dan dve leti pri podganah niso zasledili statistično pomembnih toksičnih učinkov v primerjavi s kontrolno skupino. Po večjih odmerkih je bilo večanje telesne mase zelo upočasnjeno, nastajal je methemoglobin in pojavile so se hepatocelične spremembe.

Mišim so dajali do 114 mg/kg gliceriltrinitrata na dan dve leti. Te odmerke so prenašale brez znakov toksičnosti. Večji odmerki so upočasnili večanje telesne mase in povzročili tvorbo methemoglobina. Drugih toksičnih učinkov ni bilo.

d) Mutageno in kancerogeno delovanje

Z gliceriltrinitratom niso izvajali obsežnih študij za oceno njegovega mutagenega učinka. Bakterijski test genske mutacije (test AMES) je bil negativen.

Dolgotrajne študije pri živalih, ki bi ustrezale današnji stopnji razvoja, niso na razpolago za določanje morebitnega kancerogenega delovanja gliceriltrinitrata.

e) Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Ustreznih študij, zlasti za prvo trimesečje nosečnosti, ni na razpolago.

O učinku intravenske, intraperitonealne in dermalne uporabe na sposobnost za razmnoževanje živali je na razpolago dovolj podatkov.

V študijah o embriotoksičnosti in učinku na plodnost ni bilo znakov toksičnosti za zarodek ali škodljivega učinka na plodnost, celo pri odmerkih, ki so bili toksični za samice. Študije niso odkrile teratogenih lastnosti. Odmerki nad 1 mg/kg na dan (i.p.) in 28 mg/kg na dan (dermalno) so pri brejih podganah učinkovali fetotoksično (manjša začetna telesna masa).

Študije, s katerimi bi določali učinkovite koncentracije v mleku, niso znane.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glukoza monohidrat
razredčena klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

Za infundiranje zdravila Nitronal so primerni infuzijski sistemi iz polietilena ali politetrafluoretilena. Pri sistemih iz polivinilklorida prihaja zaradi adsorpcije do precejšnje izgube zdravilne učinkovine.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilo Nitronal, razredčeno s fiziološko raztopino ali 5 % raztopino glukoze, je stabilno 48 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla (steklo hidrolitske odpornosti tipa I po Ph.Eur.), zaprta z zamaškom iz brombutilne gume in aluminijasto zaporko.

Kot vsa zdravila za parenteralno uporabo, je treba intravensko raztopino pred uporabo vizualno pregledati glede bistrosti, prisotnosti delcev, oborine in spremembe barve kot tudi poškodovanost vsebnika (npr. razpoke).

Škatla z 1 vialo s 50 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Nitronal lahko infundiramo nerazredčeno ali razredčeno z 0,9 % raztopino natrijevega klorida ali s 5 % raztopino glukoze (glejte poglavje 4.2).

Tabela za redčenje

Količina zdravilne učinkovine (gliceriltrinitrat)		5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg
Količina zdravila Nitronal		5 ml	10 ml	20 ml	30 ml	40 ml	50 ml
Infuzijska raztopina ob redčenju	1 + 10	50 ml	100 ml	200 ml	300 ml	400 ml	500 ml
	1 + 20	100 ml	200 ml	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
	1 + 40	200 ml	400 ml	800 ml	1200 ml	1600 ml	2000 ml
Končna raztopina	1 + 10	55 ml	110 ml	220 ml	330 ml	440 ml	550 ml
	1 + 20	105 ml	210 ml	420 ml	630 ml	840 ml	1050 ml
	1 + 40	205 ml	410 ml	820 ml	1230 ml	1640 ml	2050 ml

Infuzijska tabela

Redčenje	1 + 10		1 + 20		1 + 40	
Želena količina gliceriltrinitrata/uro	INFUZIJA					
	ml/uro	kapljic/min	ml/uro	kapljic/min	ml/uro	kapljic/min
0,50 mg	5,5	2	10,5	3 - 4	20,5	6 - 7
0,75 mg	8,25	3	15,75	5	30,75	10
1,0 mg	11,0	3 - 4	21,0	7	41,0	13 - 14
1,25 mg	13,75	4 - 5	26,25	8 - 9	51,25	17
1,5mg	16,5	5 - 6	31,5	10 - 11	61,5	20 - 21
2,0 mg	22,0	6 - 7	42,0	14	82,0	26 - 27
2,5 mg	27,5	9	52,5	17	102,5	34
3,0 mg	33	11	63	21	123	41
3,5 mg	38,5	12 - 13	73,5	24 - 25	143,5	47 - 48
4,0 mg	44,0	13	84,0	28	164,0	53
4,5 mg	49,5	14 - 15	94,5	31 - 32	184,5	59 - 60
5,0 mg	55,0	18	105	35	205	68
5,5mg	60,5	20	115,5	38 - 39	225,5	74 - 75
6,0 mg	66,0	22	126	42	246	82
7,0 mg	77,0	25 - 26	147	49	287,0	95 - 96
8,0 mg	88,0	28 - 29	168,0	56	328,0	108 - 109
9,0 mg	99,0	31 - 32	189,0	63	369,0	121 - 122
10,0 mg	110	36	210	70		

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medis, d.o.o., Brnčičeva 1, Ljubljana

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

H/96/01119/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.6.1996

Datum zadnjega podaljšanja: 18.1.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 4. 2019