

1. IME ZDRAVILA

Virolex 250 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 250 mg aciklovirja v obliki 274,38 mg natrijevega aciklovirata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

- natrij: 1,01 mol (23,3 mg)/vialo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Prašek je bele do skoraj bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe z virusom *Herpes simplex*:

- primarni genitalni herpes,
- herpetični encefalitis in generalizirane okužbe,
- mukokutani herpes pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom,
- neonatalni herpes,
- druge okužbe (ekcema herpeticum, hepatitis, proktitis, ezofagitis, pljučnica),
- preprečevanje okužb z virusom *Herpes simplex* (po presaditvi kostnega mozga ali ledvic, pri aplaziji kostnega mozga po zdravljenju s citostatiki, rekurentni genitalni herpes (6-krat ali večkrat na leto, pogosto ponavljajoče se okužbe pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom, okužbe pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom).

Okužbe z virusom *Varicella zoster*:

- norice pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom,
- hude ali prolongirane oblike noric pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom,
- zapleti pri noricah, ki so posledica neposrednega delovanja virusa *Varicella zoster*,
- herpes zoster pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom,
- zapleti pri herpesu zosteru, ki so posledica neposrednega delovanja virusa *Varicella zoster*,
- herpes zoster ophtalmicus, herpes zoster oticus, herpes zoster (pasovec), zlasti pri osebah, starejših od 50 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolnik naj dobi zdravilo čimprej, takoj ko se pojavijo prvi znaki bolezni (v prodromalni fazi).

Odrasli in otroci:

Indikacija	Odmerki za odrasle in otroke, starejše od	Odmerki za otroke, stare od 3 mesecev do	Predviden čas trajanja
------------	---	--	------------------------

	12 let*	12 let*	zdravljenja**
okužba z virusom <i>Herpes simplex</i>	5 mg/kg vsakih 8 ur	250 mg/m ² vsakih 8 ur	5 dni
herpetični encefalitis	10 mg/kg vsakih 8 ur	500 mg/m ² vsakih 8 ur	10 dni
okužba z virusom <i>Varicella zoster</i> pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom	5 mg/kg vsakih 8 ur	250 mg/m ² vsakih 8 ur	5 dni
okužba z virusom <i>Varicella zoster</i> pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom	10 mg/kg vsakih 8 ur	500 mg/m ² vsakih 8 ur	5 dni
preprečevanje okužb z virusom <i>Herpes simplex</i>	250 mg/m ² vsakih 8 ur		za obdobje, ko obstaja nevarnost okužbe

* Če ledvično delovanje ni okvarjeno (glejte Odmerjanje pri zmanjšanem ledvičnem delovanju).

** Predviden čas trajanja zdravljenja je naveden v preglednici, lahko pa se prilagodi glede na stanje bolnika in na odziv na terapijo.

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso, ki prejemajo aciklovir intravensko glede na njihovo dejansko telesno maso, lahko pride do zvišanih koncentracij v plazmi. Pri bolnikih s prekomerno telesno maso je zato treba razmisliti o zmanjšanju odmerka, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro ali pri starejših bolnikih.

Novorojenčki in dojenčki:

Pri novorojenčkih in dojenčkih, starih do 3 mesece, se odmerek aciklovirja izračuna na podlagi telesne mase.

Pri dojenčkih z neonatalnim herpesom ali sumom nanj se priporoča intravensko dajanje aciklovirja v odmerku 20 mg/kg telesne mase vsakih 8 ur; pri razširjeni bolezni ali prizadetosti centralnega živčnega sistema traja zdravljenje 21 dni, pri bolezni, ki je omejena na kožo in sluznice, pa 14 dni. Pri dojenčkih in otrocih z okvarjenim ledvičnim delovanjem je treba odmerek prilagoditi glede na stopnjo okvare (glejte Odmerjanje pri zmanjšanem ledvičnem delovanju).

Starejši:

Pri starejših bolnikih je treba upoštevati možnost zmanjšane ledvičnega delovanja in temu ustrezno prilagoditi odmerek (glejte Odmerjanje pri zmanjšanem ledvičnem delovanju).

Bolnik mora biti ustrezno hidriran.

Pri starejših osebah je potrebna posebna previdnost in spremljanje kreatininskega očistka.

Odmerjanje pri zmanjšanem ledvičnem delovanju

Pri dajanju zdravila bolnikom z okvarjenim ledvičnim delovanjem je priporočljiva previdnost. Bolnik mora biti ustrezno hidriran.

Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba odmerek prilagoditi glede na kreatininski očistek, pri odraslih in mladostnikih v enotah ml/min, pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 13 let, pa v ml/min/1,73 m².

Prilagajanje odmerkov pri odraslih in mladostnikih:

Kreatininski očistek	Odmerek
25 do 50 ml/min (0,41 do 0,83 ml/s)	običajni odmerek (5 ali 10 mg/kg telesne mase) vsakih 12 ur
10 do 25 ml/min (0,16 do 0,41 ml/s)	običajni odmerek (5 ali 10 mg/kg telesne mase) vsakih 24 ur
0 do 10 ml/min (0 do 0,16 ml/s)	bolniki na hemodializi polovico običajnega odmerka (5 ali 10 mg/kg telesne mase) vsakih 24 ur in takoj po dializi

	bolniki na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi polovico običajnega odmerka (5 ali 10 mg/kg telesne mase) vsakih 24 ur
--	--

Prilaganje odmerkov pri dojenčkih in otrocih:

Kreatininski očistek	Odmerek
25 do 50 ml/min/1,73 m ²	običajni odmerek (250 ali 500 mg/m ² telesne površine ali 20 mg/kg telesne mase) vsakih 12 ur
10 do 25 ml/min /1,73 m ²	običajni odmerek (250 ali 500 mg/m ² telesne površine ali 20 mg/kg telesne mase) vsakih 24 ur
0 do 10 ml/min /1,73 m ²	bolniki na hemodializi polovico običajnega odmerka (250 ali 500 mg/m ² telesne površine ali 20 mg/kg telesne mase) vsakih 24 ur in takoj po dializi bolniki na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi polovico običajnega odmerka (250 ali 500 mg/m ² telesne površine ali 20 mg/kg telesne mase) vsakih 24 ur

Način uporabe

Intravensko dajemo aciklovir vedno počasi, infuzija naj traja najmanj eno uro (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri intravenskem dajanju aciklovirja in pri dajanju velikih odmerkov morajo biti bolniki ustrezno hidrirani.

Intravenske odmerke je treba dajati z infuzijo, ki naj traja eno uro, da preprečimo precipitacijo aciklovirja v ledvicah; izogibati se je treba dajanju hitrih in bolusnih injekcij.

Sočasna uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil poveča tveganje za pojav ledvične okvare. Pri intravenskem dajanju aciklovirja sočasno z drugimi nefrotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro in pri starejših bolnikih

Aciklovir se izloča preko ledvic, zato je treba pri bolnikih z ledvično okvaro odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Pri starejših bolnikih je ledvično delovanje verjetno zmanjšano, zato je pri tej skupini bolnikov treba razmisliti o zmanjšanju odmerka. Tako pri starejših bolnikih kot bolnikih z ledvično okvaro obstaja povečano tveganje za pojav nevroloških neželenih učinkov, zato moramo biti pri teh bolnikih posebej pozorni na morebiten pojav teh učinkov. V primerih, o katerih so poročali, so bile te reakcije običajno reverzibilne po ukinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pri dolgotrajnem ali ponavljajočem se zdravljenju z aciklovirjem pri bolnikih z močno zmanjšano odpornostjo se lahko poveča odpornost določenih sevov virusov, ki se morda ne bodo odzvali na nadaljnje zdravljenje z aciklovirjem (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki prejemajo večje odmerke aciklovirja v obliki infuzije (npr. pri herpetičnem encefalitisu), je treba skrbno spremljati ledvično delovanje, zlasti v primeru dehidriranih bolnikov ali

bolnikov z ledvično okvaro.

Po rekonstituciji zdravila aciklovir praška za raztopino za infuzije je pH vrednost raztopine za infundiranje 11 in se je ne sme zaužiti.

Raztopina za infundiranje ne sme priti v oči ali usta.

Natrij

To zdravilo vsebuje 23,3 mg natrija na vialo, kar je enako 1,165 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aciklovir se izloča predvsem s sečem v nespremenjeni obliki prek aktivne tubulne sekrecije. Vsako zdravilo, ki ga dajemo sočasno in se izloča z enakim mehanizmom, lahko poveča plazemsko koncentracijo aciklovirja. Na ta način probenecid in cimetidin povečata AUC aciklovirja in zmanjšata njegov ledvični očistek, vendar zaradi širokega terapevtskega indeksa aciklovirja, odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih, ki aciklovir prejemajo intravensko, je pri sočasnem dajanju drugih zdravil, ki se izločajo z enakim mehanizmom kot aciklovir, potrebna previdnost, ker obstaja možnost za pojav povečane plazemske koncentracije enega ali obeh zdravil ali njihovih presnovkov. Pri sočasni uporabi aciklovirja in mikofenolat mofetila, imunosupresivnega zdravila, ki se uporablja pri bolnikih s presajenim organom, je prišlo do povečanja plazemske AUC aciklovirja in neaktivnega presnovka mikofenolat mofetila.

Pri sočasnem dajanju litija in velikih intravenskih odmerkov aciklovirja obstaja tveganje za toksično delovanje litija, zato je treba skrbno spremljati njegovo koncentracijo v serumu.

Eksperimentalna raziskava pri petih moških je pokazala, da sočasno zdravljenje z aciklovirjem poveča AUC celokupnega teofilina za približno 50 %. Med sočasnim zdravljenjem z aciklovirjem je priporočljivo merjenje koncentracije teofilina v plazmi.

Previdnost je potrebna (s spremljanjem ledvičnega delovanja zaradi možnih sprememb) tudi pri sočasni uporabi intravenskega aciklovirja in drugih zdravil, ki vplivajo na druge vidike fiziologije ledvic (npr. ciklosporin, takrolimus).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi aciklovirja lahko razmislimo samo, kadar je pričakovana korist večja od morebitnega neznanega tveganja.

V registru nosečnosti so dokumentirani izidi nosečnosti v obdobju trženja zdravila pri ženskah, ki so bile izpostavljene katerikoli formulaciji aciklovirja. Izsledki v registru ne kažejo povečanega števila prirojenih okvar pri otrocih žensk, ki so bile izpostavljene aciklovirju, v primerjavi s splošno populacijo. Prirojene okvare, ki so se pojavile, niso imele nobene posebnosti ali določenega vzorca, kar bi lahko kazalo na skupni vzrok. Sistemske dajanje aciklovirja v mednarodno priznanih standardnih testih ni povzročilo embriotoksičnih ali teratogenih učinkov pri kuncih, podganah in miših. V nestandardnem testu pri podganah pa so opazili anomalije ploda, vendar le po dajanju subkutan odmerkov, ki so bili toksični za mater. Klinični pomen teh ugotovitev ni jasen.

Dojenje

Po peroralnem dajanju 200 mg aciklovirja petkrat dnevno je bila izmerjena koncentracija aciklovirja v

materinem mleku 0,6- do 4,1-krat večja od plazemske koncentracije. Pri tej koncentraciji bi bil lahko dojenček izpostavljen odmerkom aciklovirja do 0,3 mg/kg/dan. V primeru, da mora doječa ženska prejemati aciklovir, je zato priporočljiva previdnost.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Virolex na plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.2).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aciklovir v obliki infuzije se ponavadi uporablja pri hospitaliziranih bolnikih in podatki o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev običajno niso relevantni. Raziskave, v katerih bi preučevali učinek aciklovirja na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, niso bile opravljene.

4.8 Neželeni učinki

Kategorije pogostnosti spodaj navedenih neželenih učinkov temeljijo na ocenah, saj za večino učinkov ustreznih podatkov za izračun pogostnosti ni na voljo. Pogostnost neželenih učinkov se lahko razlikuje tudi glede na indikacijo.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Virolex, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- občasni: znižanje hematoloških kazalcev (anemija, trombocitopenija, levkopenija)

Bolezni imunskega sistema

- zelo redki: anafilaksija

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja

- zelo redki: glavobol, omotica, agitacija, koma, konvulzije, psihoze, zmedenost, halucinacije, tremor, somnolenca, ataksija, dizatrija, encefalopatija

Zgoraj navedeni učinki so ponavadi reverzibilni, o njih pa so običajno poročali pri bolnikih z ledvično okvaro ali drugimi predisponirajočimi dejavniki (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni

- pogosti: flebitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- zelo redki: dispneja

Bolezni prebavil

- pogosti: navzea, bruhanje
- zelo redki: driska, bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- pogosti: reverzibilno povečanje aktivnosti jetrnih encimov
- zelo redki: reverzibilno povečanje koncentracije bilirubina, zlatenica, hepatitis

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: pruritus, urtikarija, izpuščaj (vključno s fotosenzitivnostjo)
- zelo redki: angioedem

Bolezni sečil

- pogosti: povečana koncentracija sečnine in kreatinina v krvi

Hitro povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v krvi naj bi bilo povezano z največjo plazemsko koncentracijo aciklovirja in s stanjem hidracije pri bolniku. Da se izognemo temu učinku, zdravila ne smemo dati v bolusni injekciji, ampak v počasni infuziji, ki naj traja 1 uro.

- zelo redki: ledvična okvara, akutna ledvična odpoved, bolečine v ledvicah

Poskrbeti je treba za ustrezno hidracijo bolnika. Pri ledvični okvari običajno hitro pomaga rehidracija bolnika in/ali zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja.

Izjemoma pa lahko ledvična okvara napreduje do akutne odpovedi ledvic.

Bolečine v ledvicah so lahko povezane z odpovedjo ledvic.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- zelo redki: utrujenost, povišana telesna temperatura, lokalna vnetna reakcija na mestu vboda

Pri nenamernem infundiranju aciklovirja v zunajcelično tkivo je prišlo do hudih lokalnih vnetnih reakcij, ki so včasih povzročile razpad kože.

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

Pri prevelikem intravenskem odmerjanju aciklovirja je prišlo do povečane koncentracije serumskega kreatinina in sečninskega dušika v krvi ter posledične ledvične odpovedi. V povezavi s prevelikim odmerjanjem so poročali o nevroloških učinkih, kot so zmedenost, halucinacije, agitacija, konvulzije in koma.

Zdravljenje

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov toksičnosti. Hemodializa znatno pospeši odstranjevanje aciklovirja iz krvi, zato lahko v primeru simptomatičnega prevelikega odmerjanja razmislimo o hemodializi kot možnem načinu zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AB01.

Mehanizem delovanja

Aciklovir je protivirusno zdravilo, ki učinkuje lokalno in sistemsko. Deluje virustatično in je učinkovit proti virusu *Herpes simplex* tipa 1 in tipa 2 (HSV-1 in HSV-2) ter virusu *Varicella zoster* (VZV). V celici, okuženi s virusom, aciklovir s fosforilacijo prehaja v aciklovir monofosfat. Reakcijo katalizira encim timidin kinaza, ki jo virus kodira mnogo bolje, kot se kodira timidin kinaza v neokuženih celicah. Celične kinaze nato fosforilirajo aciklovir monofosfat v difosfat in trifosfat. Aciklovir trifosfat je aktivna oblika in deluje kot zaviralec in kot substrat za virusno deoksiribonukleinsko polimerazo. Preprečuje sintezo virusne deoksiribonukleinske kisline in pri tem ne vpliva na normalne celične procese.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Dobro prehaja v vsa telesna tkiva, organe in telesne tekočine: v možgane, ledvica, pljuča, jetra, mišice, vranico, maternico, nožnično sluznico, nožnične izločke, v cerebrospinalno tekočino ter herpesno vezikularno tekočino. Na serumske beljakovine se veže 15,4 % aciklovirja.

Biotransformacija in izločanje

Aciklovir se ne presnavlja pri prvem prehodu skozi jetra.

Biološka razpolovna doba je po peroralnem dajanju pri odraslem z normalnim ledvičnim delovanjem približno tri ure.

Pri zdravih ljudeh se aciklovir izloča pretežno nespremenjen s sečem (80 %); glavna procesa izločanja sta tubularna sekrecija in glomerularna filtracija. 8,5 do 14 % se ga izloči v obliki presnovka karboksimetoksimetilguanina, pri zmanjšanem ledvičnem delovanju pa je v tej obliki skoraj vsa učinkovina. Manj kot 2 % ga je tudi v blatu ter zanemarljivo majhne količine v izdihanem CO₂.

Farmakokinetika aciklovirja pri otrocih, starejših od enega leta, je podobna kot pri odraslih.

Pri novorojenčkih (starih do 3 mesece), ki so vsakih 8 ur prejeli odmerek po 10 mg/kg v infuziji, ki je trajala eno uro, je bila C_{ss}max 61,2 mikromol (13,8 mikrogram/ml), C_{ss}min pa 10,1 mikromol (2,3 mikrogram/ml). Pri drugi skupini novorojenčkov, ki so vsakih 8 ur prejeli 15 mg/kg, sta se C_{max} in C_{min} povečali približno sorazmerno z odmerkom, in sicer C_{max} je znašala 83,5 mikromol (18,8 mikrogram/ml), C_{min} pa 14,1 mikromol (3,2 mikrogram/ml).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aciklovir je za laboratorijske živali nizko toksičen. LD₅₀ pri glodalcih po peroralnem dajanju znaša več kot 10 g/kg telesne mase, po intravenskem dajanju so vrednosti LD₅₀ med 400–600 mg/kg in za intraperitonealno dajanje znašajo od ≈1000 do 1450 mg/kg. Pri podganah so po ponovljenih intravenskih aplikacijah v nefronih ledvic opazili kristale aciklovirja in zmanjšano funkcijo ledvic. Po topični uporabi aciklovirja na koži ali na očesu v živalskih modelih, niso opazili znakov toksičnosti, razen rahle iritacije pri visokih odmerkih.

Aciklovir ni imel toksičnih učinkov na reprodukcijo in teratogenih učinkov pri miših, podganah in kuncih. V 22 od 25 *in vitro* in *in vivo* genotoksičnih študijah aciklovir ni bil mutagen. Prelomi kromosomov so bili prisotni v limfocitih, vendar le pri zelo visokih koncentracijah. V študijah na miših in podganah aciklovir ni bil kancerogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Voda za injekcije, v kateri raztopimo prašek za raztopino za infundiranje, ne sme vsebovati konzervansov (benzilalkohola ali parabenov), ker lahko pride do precipitacije.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Pripravljena raztopina za infundiranje je uporabna 12 ur pri temperaturi do 25 °C.
Ne shranjujte v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenička (prozorno steklo Ph. Eur. tip I), gumijasta zaporka, aluminjska zaporka: 5 vial z 274,38 mg praška za raztopino za infundiranje, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Vsebino vial raztopimo v 10 ml vode za injekcije ali fiziološke raztopine. Pripravljeno raztopino lahko damo z infuzijsko črpalko. Za intravensko infuzijo raztopino razredčimo še z najmanj 50 ml infuzijske tekočine. Vsebino dveh vial zmešamo s 100 ml infuzijske tekočine. Če je potreben večji odmerek od 500 mg, je treba dodati ustrezno količino infuzijske tekočine. Za otroke, pri katerih uporabljamo odmerke po 100 mg ali manj, vsebino vial najprej raztopimo v 10 ml vode za injekcije ali fiziološke raztopine, nato pa ustrezni odmerek primešamo v infuzijsko tekočino v razmerju 1: 5 (npr. 4 ml v 20 ml).

Prašek za pripravo raztopine za infundiranje je treba raztopiti in redčiti neposredno pred uporabo pod aseptičnimi pogoji. Ker viala ne vsebuje konzervansa, neporabljeno raztopino zavržemo.

Pred uporabo jo je treba dobro pretresti. Če postane motna ali kristalizira, jo zavržemo.

Za infuzijsko tekočino lahko uporabimo fiziološko raztopino ali Ringerjevo laktatno raztopino.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/93/01646/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 12. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 5. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 5. 2025