

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Plebreta 20 mikrogramov/sprožitev inhalacijska raztopina pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena odmerjena količina (iz ventila) vsebuje 20 mikrogramov ipratropijevega bromida (v obliki monohidrata). To je enakovredno dostavljenemu odmerku (iz sprožila) 17 mikrogramov ipratropijevega bromida (v obliki monohidrata).

Ena odmerjena količina (iz ventila) vsebuje 8,4 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Inhalacijska raztopina pod tlakom

Plebreta je brezbarvna raztopina, polnjena v aluminijasto posodo, opremljena z ustreznim odmernim ventilom in plastičnim sprožilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Plebreta je indicirana za redno zdravljenje reverzibilne bronhokonstrikcije, povezane s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in kronično astmo pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek je treba prilagoditi glede na potrebe posameznika. Ni priporočljivo prekoračiti priporočenega dnevnega odmerka pri akutnem ali vzdrževalnem zdravljenju.

Odmerjanje

Za inhaliranje.

Za zdravljenje odraslih priporočamo naslednji odmerek:

- 1–2 inhalaciji štirikrat dnevno, največ 12 inhalacij na dan.
- Pri starejših bolnikih se daje enak odmerek kot pri odraslih.

Nadzor zdravljenja: Ob ponovnem obisku bolnika je treba preveriti njegovo tehniko inhaliranja.

Največjega priporočenega odmerka se ne sme prekoračiti.

Način uporabe

Če je bil inhalator izpostavljen nizkim temperaturam, mora bolnik kovinski vsebnik izvleči iz plastičnega ogrodja in jo vsaj dve minuti segrevati z rokami.

Pravilna uporaba ipratropijevega bromida iz inhalatorja je bistvena za uspešno zdravljenje. Nujno je, da bolnikovo tehniko uporabe inhalatorja občasno preverite, da zagotovite optimalno dostavljanje ipratropijevega bromida v pljuča. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

Pred prvo uporabo inhalatorja oziroma po tem, ko 3 ali več dni ni bil uporabljen, je treba vsebnik dvakrat pritisniti za sprostitve dveh odmerjenih količin v zrak, da preverimo, ali inhalator deluje pravilno in je pripravljen na uporabo.

Pri vsaki uporabi inhalatorja je treba upoštevati naslednja navodila:

1. Z ustnika odstranite pokrovček.
2. Inhalator držite pokonci (puščica na spodnjem delu vsebnika mora biti obrnjena navzgor), počasi in globoko izdihnite, toliko, kot vam je še udobno, in nato z ustnicami objemite ustnik.
3. Počasi in globoko vdihnite skozi usta in takoj po začetku vdiha trdno pritisnite na vrh inhalatorja, da sprostite eno sprožitev (odmerek) in še naprej neprekinjeno in globoko vdihujte. Zadržite dih tako dolgo, kot vam je udobno, po možnosti za 10 sekund, nato ustnik izvlecite iz ust in počasi izdihnite.
4. Če je potrebna še druga inhalacija, počakajte vsaj eno minuto in ponovite koraka 2 in 3 zgoraj.
5. Po uporabi znova namestite pokrovček.

Plastični ustnik je posebej zasnovan za uporabo z zdravilom Plebreta, da lahko zagotovimo, da vsak odmerek vsebuje ustrezno količino zdravila. Ustnika ne smete nikoli uporabljati z nobenim drugim inhalatorjem z odmernim ventilom, prav tako pa inhalatorja Plebreta ne smete uporabljati z drugimi ustniki, razen s tem, ki je priložen izdelku.

Ustnik mora biti zmeraj čist (glejte poglavje 6.6).

Vsebnik ni prozoren. Zato ni mogoče videti, kdaj je prazen. Inhalator zagotovi sprožitev 200 odmerjenih količin. Ko se jih toliko porabi (običajno po 3–4 tednih redne uporabe), se zdi, kot da inhalator še vedno vsebuje majhno količino tekočine. Vseeno je treba inhalator zamenjati, da zagotovite, da vsaka odmerjena količina vsebuje ustrezno količino zdravila.

Navodila za ustrezno uporabo/inhaliranje si preberite v navodilu za uporabo.

Inhalator je mogoče uporabljati z nastavkom za inhaliranje Aerochamber Plus. To je lahko koristno za bolnike, ki težko sinhronizirajo vdihavanje in proženje inhalatorja.

4.3 Kontraindikacije

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

Zdravila Plebreta ne smemo uporabljati pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za atropin ali njegove derivate, hiosciamin in skopolamin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Po uporabi ipratropijevega bromida lahko pride do takojšnjih preobčutljivostnih reakcij, ki so bile opažene in predstavljene kot redki primeri urtikarije, angioedema, izpuščajev, bronhospazma, orofaringealnega edema in anafilaksije.

Če zdravljenje z zdravilom Plebreta ne prinese znatnega izboljšanja, če se bolnikovi simptomi poslabšajo ali če pride do zmanjšane odziva na zdravljenje, je treba poiskati zdravniško pomoč. V primeru akutne dispneje (oteženega dihanja) ali takšne, ki se hitro poslabšuje, se je treba takoj posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo Plebreta lahko povzroči suha usta, kar lahko pri dolgotrajnem zdravljenju privede do sprememb na zobeh in ustni sluznici. Zobe je treba 2-krat dnevno temeljito očistiti s fluoridno zobno pasto.

Pri uporabi antiholinergičnih zdravil pri bolnikih, ki so nagnjeni h glavkomom zaprtega zakotja ali imajo obstoječo obstrukcijo sečil, ki ovira odtok urina (npr. hiperplazijo prostate ali obstrukcijo na izhodu sečnega mehurja).

Bolniki s cistično fibrozo so lahko nagnjeni k motnjam gibanja prebavil, zato je pri njih potrebna previdnost pri uporabi ipratropijevega bromida, v enaki meri, kot pri ostalih antiholinergičnih zdravilih.

Obstajajo tudi posamezna poročila o očesnih zapletih (tj. motnja reverzibilne akomodacije, midriaza, zvišan intraokularni tlak, glavkom zaprtega zakotja, bolečine v očeh) ob stiku ipratropijevega bromida v obliki aerosola, samostojnega ali skupaj z adrenergičnimi adrenoceptorskimi agonisti β_2 , z očmi. Pri preprečevanju akutnega glavkoma zaprtega zakotja pri za to dovzetnih posameznikih je učinkovito zdravljenje glavkoma, bolnike, ki so dovzetni za glavkom, pa je treba posebej opomniti na to, naj si zaščitijo oči.

Bolečina ali nelagodje v očesu, zamegljen vid, vizualni kolobarji ali barvne slike, povezane z rdečimi očmi zaradi mašenja očesne veznice in edem roženice so lahko znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja. Če se pojavi kakršna koli kombinacija teh simptomov, je treba začeti z zdravljenjem z miotskimi kapljicami in se takoj posvetovati s specialistom.

Bolnikom je treba naročiti, naj inhalator pravilno uporabljajo in jih opozoriti, da naj pazijo, da pršilo ne pride v stik z očmi. Pri jemanju inhalacijskega zdravila skozi šobo z ročnim nadzorom odmerka je tveganje, da bi zdravilo prišlo v stik z očmi, omejeno. Če vam zdravilo Plebreta po nesreči zaide v oči, jih izperite pod tekočo vodo.

Kot pri ostalih inhalacijskih terapijah lahko pride do paradoksnega bronhospazma. Če se to zgodi, je treba zdravljenje takoj prekiniti, bolnika pregledati in po potrebi predpisati alternativno zdravljenje.

To zdravilo vsebuje majhno količino etanola (manj kot 9,24 mg v posameznem odmerku).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Obstajajo dokazi, da lahko uporaba ipratropijevega bromida skupaj z beta-adrenergičnimi zdravili in ksantinskimi pripravki povzroči aditiven bronhodilatorni učinek.

Obstajajo poročila o nekaj primerih, ko je kombinirano zdravljenje astme s salbutamolom in ipratropijem (razpršilom) sprožilo glavkom zaprtega zakotja. Terbutalin pri jemanju z razpršilcem z ipratropijem verjetno reagira na enak način kot salbutamol. To kombinacijo odsvetujemo pri bolnikih s takšno nagnjenostjo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Predklinične študije ipratropijevega bromida niso pokazale negativnih vplivov na plodnost. Kliničnih podatkov o učinku ipratropijevega bromida na plodnost ni.

Nosečnost

Podatkov o uporabi ipratropija pri nosečnicah ni. Prednosti uporabe ipratropijevega bromida med potrjeno ali domnevno nosečnostjo je treba pretehtati glede na morebitne nevarnosti za nerojenega otroka. Predklinične študije niso pokazale nobenih embriotoksičnih ali teratogenih učinkov po inhaliranju ali intranazalni uporabi v odmerkih, znatno višjih od odmerkov, priporočenih za ljudi. Vseeno je zaželeno, da se zaradi previdnosti izognemo uporabi ipratropija med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se ipratropijev bromid izloča v materino mleko. Malo verjetno je, da bi ipratropijev bromid dosegel otroka v pomembnem obsegu, vseeno pa je pri predpisovanju ipratropijevega bromida doječim materam potrebna previdnost.

Študije HFA-134a pri brejih in doječih podganah in kuncih niso pokazale nobenih posebnih nevarnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Plebreta ima zmeren učinek na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vseeno pa je treba bolnikom svetovati, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Plebreta pojavijo neželeni učinki, kot so omotica, motnja akomodacije, midriaza in zamegljen vid. Če se pri bolnikih pojavijo omenjeni neželeni učinki, naj se izogibajo potencialno nevarnim opravilom, kot sta vožnja ali upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Velik delež naštetih neželenih učinkov je mogoče pripisati antiholinergičnim lastnostim zdravila Plebreta. Kot pri vseh inhalacijskih zdravilih lahko tudi pri uporabi zdravila Plebreta pride do simptomov lokalnega draženja.

Najpogostejši neželeni učinki, znani iz kliničnih preskušanj, so glavobol, draženje žrela, kašelj, suha usta, motnje gibanja prebavil (vključno z zaprtjem, drisko in bruhanjem), slabostjo in vrtoglavico.

Pogostnost

Zelo pogosto $\geq 1/10$

Pogosto $\geq 1/100 < 1/10$

Občasno $\geq 1/1.000 < 1/100$

Redko $\geq 1/10.000 < 1/1.000$

Zelo redko $< 1/10.000$

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivost ⁽¹⁾

Občasno

Anafilaktična reakcija	Občasno
------------------------	---------

Motnje živčevja

Glavobol	Pogosto
----------	---------

Omotica	Pogosto
---------	---------

Očesne bolezni

Zamegljen vid	Občasno
---------------	---------

Midriaza ⁽²⁾	Občasno
-------------------------	---------

Povečan pritisk v očesu ⁽²⁾	Občasno
--	---------

Glavkom ⁽²⁾	Občasno
------------------------	---------

Bolečina v očeh ⁽²⁾	Občasno
--------------------------------	---------

Motnje vida (kolobarji)	Občasno
-------------------------	---------

Hiperemija veznice	Občasno
--------------------	---------

Edem roženice	Občasno
---------------	---------

Motnja akomodacije	Redko
--------------------	-------

Srčne motnje

Palpitacije	Občasno
-------------	---------

Supraventrikularna tahikardija	Občasno
--------------------------------	---------

Atrijska fibrilacija	Redko
----------------------	-------

Povečan srčni utrip	Redko
---------------------	-------

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Draženje žrela	Pogosto
----------------	---------

Kašelj	Pogosto
--------	---------

Bronhospazem	Občasno
--------------	---------

Paradoksen bronhospazem ⁽³⁾	Občasno
--	---------

Laringospazem	Občasno
---------------	---------

Edem žrela	Občasno
------------	---------

Suho grlo	Občasno
-----------	---------

Dispneja	Neznano
----------	---------

Suhost nosu in zamašen nos	Neznano
----------------------------	---------

Motnje prebavil

Suha usta	Pogosto
-----------	---------

Slabost	Pogosto
---------	---------

Motnja gibanja prebavil	Pogosto
-------------------------	---------

Driska	Občasno
--------	---------

Zaprtje	Občasno
---------	---------

Bruhanje	Občasno
----------	---------

Stomatitis	Občasno
------------	---------

Ustni edem	Občasno
------------	---------

Neprijeten okus	Neznano
-----------------	---------

Motnje kože in podkožja

Izpuščaj	Občasno
----------	---------

Srbenje	Občasno
---------	---------

Urtikarija	Redko
------------	-------

Angioedem jezika, ustnic in obraza	Občasno
---------------------------------------	---------

Motnje sečil

Zastoj urina ⁽⁴⁾	Občasno
-----------------------------	---------

- (1) Po uporabi ipratropijevega bromida so bile opažene preobčutljivostne reakcije in predstavljene kot urtikarija, angioedem, izpuščaji, bronhospazem, orofaringealni edem in anafilaksija.
- (2) Pri stiku ipratropijevega bromida, samega ali v kombinaciji z adrenergičnim adrenoceptorskim agonistom β_2 , z očmi so poročali z zapletih z očmi – glejte poglavje 4.4.
- (3) Kot pri drugih inhalacijskih zdravilih, lahko pride do paradoksalnega bronhospazma z takojšnjim porastom sopenja in zasoplosti po odmerjanju. Paradoksalni bronhospazem se odziva na inhalacijo hitro-delujočega bronhodilatatorja in ga je treba zdraviti takoj. Jemanje zdravila Plebreta je treba v tem primeru takoj prekiniti, bolnika znova pregledati in po potrebi določiti alternativno zdravljenje.
- (4) Tveganje za motnjo zastoja urina je lahko večje pri bolnikih z že obstoječo obstrukcijo sečil, ki ovira odtok urina .

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 nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem so omejene. Zelo nizka oralna absorpcija.

Simptomi

Domnevamo, da so mogoči v glavnem periferni antiholinergični simptomi, kot so suha usta, midriaza, tahikardija, motnje zastoja urina, zaprtje, glavobol, omotica. Pri res velikih odmerkih se lahko pojavijo osrednji antiholinergični simptomi, kot so razdraženost centralnega živčnega sistema in halucinacije.

Zdravljenje

Simptomatsko zdravljenje. Pri vsakršnih osrednjih antiholinergičnih simptomih se daje fizostigmin za blaženje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiholinergik, oznaka ATC: R03B B01

Ipratropijev bromid je kvartarna amonijeva spojina z antiholinergičnimi (parasimpatolitičnimi) lastnostmi. Parasimpatični živčni sistem učinkuje na bronhialni mišični tonus v smeri krčenja, simpatični živčni sistem pa v smeri sproščanja. Impulzi za krčenje prihajajo preko vagusnega živca. Antiholinergiki, kot je ipratropij, lahko delujejo reverzibilno na to aktivnost. V predkliničnih študijah je bilo opaženo, da zavira vagalno posredovane reflekse z antagoniziranjem delovanja acetilholina, pri čemer se iz vagusnega živca sprošča transmijsko sredstvo. Antiholinergiki preprečujejo povečanje intracelične koncentracije Ca^{++} , ki je posledica medsebojnega delovanja acetilholina z muskarinskim receptorjem na bronhialne gladke mišice. Pri sproščanju Ca^{++} posreduje sekundarni sporočilni sistem, ki je sestavljen iz IP3 (inozitol trifosfata) in DAG (diacilglicerola).

Do indukcije bronhodilatacije po inhaliranju ipratropijevega bromida pride preko lokalnih koncentracij zdravila v bronhialni gladki mišici, ki je zadostna za antiholinergično učinkovanje in ne preko sistemskih koncentracij zdravila.

Zdravilo Plebreta bolje učinkuje pri kroničnem bronhitisu kot pri astmi, verjetno zato, ker vagalni refleks igra pomembno vlogo pri bronhospazmu pri kroničnem bronhitisu.

V kliničnih preskušanjih z uporabo inhalatorjev z odmernim ventilom pri bolnikih z reverzibilnim bronhospazmom, povezanim z astmatičnimi ali kroničnimi obstruktivnimi pljučnimi boleznimi, je opaziti pomembno izboljšanje pljučne funkcije (FEV₁, povečanje za 15 % ali več) v 15 minutah z vrhuncem v 1–2 urah in s trajanjem približno 4 ure.

Predklinični in klinični dokazi kažejo, da ipratropijev bromid ne učinkuje škodljivo na izločanje dihalne sluznice, mukociliarno čiščenje ali izmenjavo plinov. Učinkovati začne v 15 minutah. Največji učinek je opazen po 1–2 urah. Učinkovanje traja približno 4–6 ur.

Zdravilo Plebreta je mogoče uporabljati z agonisti adrenoreceptorjev beta (glejte poglavji 4.4. in 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilni učinek zdravila je dosežen z lokalnim učinkovanjem v dihalnih poteh. Zato ni naraščajočega razmerja med bronhodilatacijo in sistemsko farmakokinetiko.

Odvisno od formulacijske naprave in tehnike inhalacije, pljuča po inhalaciji doseže približno 10 do 30 % odmerka ($13,3 \pm 6,9 \%$ (povprečje $\pm$ SD)). Večji del odmerka bolnik zaužije in v telo vstopi skozi prebavila.

Del odmerka, ki doseže pljuča, vstopi v kri v nekaj minutah.

Kumulativno ledvično izločanje (0–24 ur) matičnega zdravila je ocenjeno na 46 % pri intravensko danem odmerku, manj kot 1 % pri peroralnem odmerku in približno od 3 do 13 % pri inhaliranem odmerku. Na podlagi teh podatkov je skupna sistemska biološka uporabnost peroralnega ali inhalacijskega odmerka ipratropijevega bromida ocenjena na 2 % oziroma od 7 do 28 %. Upoštevajoč to dejstvo, zaužiti odmerki ipratropijevega bromida ne prispevajo znatno k sistemski izpostavljenosti.

Porazdelitev

Kinetični parametri za ipratropij so bili izračunani na osnovi koncentracije v plazmi po intravenskem dajanju. Mogoče je zaznati hiter dvofazni upad v plazemski koncentraciji. Navidezna prostornina porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss} – Volume of distribution at steady state) je približno 176 l ($2,4 \text{ l/kg}$).

Zdravilo se veže na plazemske beljakovine v zelo majhnem obsegu (v povprečju $17 \pm 4,2 \%$ (povprečje $\pm$ SD)). Kvartarni amin ipratropij ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Ipratropij ima povprečni skupni očistek $2,3 \text{ l/min}$ ($SD = \pm 0,58 \%$) in ledvični očistek $0,9 \text{ l/min}$. Po intravenskem dajanju je presnovljenih približno 59 % ($SD = \pm 7,1 \%$) odmerka, najverjetneje z oksidacijo v jetrih.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas je približno 1,6 ure. Pri inhalaciji ipratropijevega bromida s potisnim plinom HFA 134a ali CFC je bilo kumulativno ledvično izločanje v 24 urah približno 12 % oziroma 10 %.

V študiji masne bilance je kumulativno ledvično izločanje (6 dni) z zdravilom povezane radioaktivnosti (vključno z matično spojino in vsemi presnovki) predstavljalo 72,1 % po intravenskem dajanju, 9,3 % po peroralnem dajanju in 3,2 % po inhalaciji. Skupna z blatom izločene radioaktivnost je bilo 6,3 % po intravenskem odmerjanju, 88,5 % po peroralnem odmerjanju in 69,4 % po inhalaciji.

Glede na izločanje z zdravilom povezane radioaktivnosti po intravenskem odmerjanju glavno izločanje poteka skozi ledvice. Razpolovna doba za odstranitev z zdravilom povezane radioaktivnosti (matična spojina in presnovki) je 3,6 ure. Glavni presnovki v urinu se slabo vežejo za muskarinski receptor in jih je treba jemati kot neučinkovite.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Norfluran (1, 1, 1, 2 – tetrafluoroetan (HFA 134a))

Brezvodni etanol

Prečiščena voda

Brezvodna citronska kislina

6.2 Nezdržljivost

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zaščititi pred neposredno sončno svetlobo, toploto in zmrzaljo.

Če je bil inhalator izpostavljen nizkim temperaturam, mora bolnik kovinski vsebnik izvleči iz plastičnega ogrodja in gajo vsaj dve minuti segrevati med dlanmi.

Vsebnik vsebuje tekočino pod tlakom. Ne izpostavljajte ga temperaturam nad 50 °C. Vsebnika ne prebadajte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Notranja embalaža je 19 ml vsebnik iz s srebrom anodiziranega aluminija, na katerega je nameščen 50-mikrolitrski odmerni ventil in plastični sprožilnik. Ventil vsebuje 2-delno termoplastično jedro, čašo (ogrodje), odmerno komoro, 2 elastomerni tesnili in tesnilko, kovinsko tulko in vzmet. Plastično ogrodje sprožilca in čaša sta izdelana iz polipropilena.

Vsak vsebnik je napolnjen tako, da dostavi 200 odmerjenih količin.

Velikosti pakiranja

Enojno pakiranje

Enojno pakiranje vsebuje vsebnik za 200 sprožitev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za podrobna navodila o uporabi zdravila glejte navodilo za uporabo.

Čiščenje

Pomembno je, da inhalator redno čistite, sicer morda ne bo pravilno deloval.

- Odstranite vsebnik in zeleni pokrovček.
- Umijte in očistite beli ustnik v topli milnici.
- Sperite ga s toplo vodo in pustite, da se posuši, ne da bi ga segrevali.
- Poskrbite, da temeljito umijete luknjico v ustniku.

Ko je ustnik spet suh, znova namestite vsebnik in pokrovček.

KOVINSKEGA VSEBNIKA NE DAJATE V VODO

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ELC GROUP s.r.o.
Karolinská 650/1, Karlín
186 00 Prague 8
Češka

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

H/16/02275/001

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA VELJAVNOSTI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 12. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 10. 2015