

1.3.1	Doxazosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Kamiren 2 mg tablete

Kamiren 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg ali 4 mg doksazosina v obliki 2,43 mg oziroma 4,86 mg doksazosinijevega mesilata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

	tablete po 2 mg	tablete po 4 mg
laktoza	38 mg	76 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Kamiren 2 mg tablete: bele, okrogle, ravne tablete, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Kamiren 4 mg tablete: bele, okrogle, ravne tablete, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravilo Kamiren je indicirano za zdravljenje hipertenzije in ga pri večini bolnikov lahko uporabimo kot začetno zdravilo za uravnavanje krvnega tlaka. Bolniki, pri katerih krvni tlak ni ustrezno uravnan z enim samim antihipertenzivom, lahko jemljemo doksazosin v kombinaciji z drugim zdravilom, npr. s tiazidnim diuretikom, antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, antagonistom kalcijevih kanalčkov ali zaviralcem angiotenzinske konvertaze.

Benigna hiperplazija prostate

Zdravilo Kamiren je indicirano za zdravljenje kliničnih simptomov in povečanje pretoka seča pri benigni hiperplaziji prostate. Zdravilo Kamiren lahko jemljejo bolniki z benigno hiperplazijo prostate, ki so bodisi hipertenzivni ali normotenzivni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi glede na učinek oziroma morebitne neželene učinke pri posameznem bolniku.

Pomembno je, da bolnik zdravilo redno jemlje. Če zdravila nekaj dni ni jemal, je ob ponovnem zdravljenju treba začeti z najmanjšim odmerkom.

1.3.1	Doxazosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Hipertenzija

Zdravilo Kamiren jemljejo bolniki enkrat na dan. Da se zmanjša tveganje za pojav ortostatske hipotenzije in/ali sinkope, je začetni odmerek 1 mg (glejte poglavje 4.4). Po enem ali pa po dveh tednih zdravljenja lahko odmerek povečamo na 2 mg, nato pa po potrebi na 4 mg. Pri večini bolnikov, ki se odzivajo na zdravljenje z zdravilom Kamiren, bo učinkovit odmerek 4 mg ali manj. Odmerek lahko nato po potrebi povečamo na 8 mg ali pa na največji priporočeni odmerek 16 mg.

Benigna hiperplazija prostate

Da se zmanjša možnost pojava ortostatske hipotenzije in/ali sinkope, je priporočeni začetni odmerek zdravila Kamiren 1 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). Glede na urodinamiko in simptomatologijo benigne hiperplazije prostate (BHP) pri posameznem bolniku lahko nato odmerek povečamo na 2 mg in potem na 4 mg ter do največjega priporočenega odmerka 8 mg. Priporočeni časovni presledek med povečevanjem odmerkov je 1–2 tedna. Običajni priporočeni odmerek je 2–4 mg na dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost doksazosinijevega mesilata pri otrocih in mladostnikih, še nista bili dokazani.

Uporaba pri starostnikih

Priporočen je normalni odmerek za odrasle.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro

Ker je farmakokinetika doksazosina pri bolnikih z ledvično okvaro nespremenjena in ker ni podatkov, da bi doksazosin poslabšal obstoječo ledvično okvaro, lahko ti bolniki jemljejo običajne odmerke.

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Pri bolnikih z jetrno okvaro je na voljo le malo podatkov. Tako kot druga zdravila, ki se v celoti presnovijo v jetrih, moramo tudi zdravilo Kamiren uporabljati previdno pri bolnikih z dokazano okvaro jetrnega delovanja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Uporabe zdravila Kamiren pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporočamo, ker kliničnih izkušenj z doksazosinom pri teh bolnikih ni.

Način uporabe

Bolniki lahko zdravilo Kamiren jemljejo pred obrokom, med njim ali po njem. Tablete je treba pogoltniti z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- pri preobčutljivosti na učinkovino, druge kinazolinske derivate (prazosin, terazosin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- pri bolnikih z anamnezo ortostatske hipotenzije;
- pri bolnikih z benigno hiperplazijo prostate in sočasno obstrukcijo zgornjih sečil, kronično okužbo sečil ali kamni v mehurju;
- pri bolnikih s hipotenzijo (samo za indikacijo benigna hiperplazija prostate).

Doksazosin je kot monoterapija kontraindiciran pri bolnikih s prenapolnjenim mehurjem ali anurijo, z napredujočo okvaro ledvic ali brez nje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ortostatska hipotenzija/Sinkopa

Kot pri vseh antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa se lahko tudi pri doksazosinu pri bolnikih pojavi ortostatska hipotenzija, ki se izraža kot vrtoглаvica in slabost ali v redkih primerih izguba

1.3.1	Doxazosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zavesti (sinkopa), predvsem na začetku zdravljenja. Priporočeno je, da na začetku zdravljenja spremljamo krvni tlak bolnika in tako zmanjšamo možnost nastanka ortostatske hipotenzije. Na začetku zdravljenja z zdravilom Kamiren naj se bolnik izogiba situacijam, pri katerih bi se zaradi vrtoglavice ali slabosti lahko poškodoval.

Uporaba pri bolnikih z akutnimi srčnimi stanji

Tako kot pri vseh drugih vazodilatatornih antihipertenzivih se v skladu s preudarno medicinsko prakso svetuje previdnost, v primeru uporabe doksazosina pri bolnikih z naslednjimi akutnimi srčnimi stanji:

- pljučni edem zaradi aortne ali mitralne stenoze,
- srčno popuščanje pri velikem minutnem volumnu,
- desnostransko srčno popuščanje zaradi pljučne embolije ali perikardialnega izliva,
- levostransko ventrikularno srčno popuščanje z nizkim polnilnim tlakom.

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Tako kot pri drugih zdravilih, ki se v celoti presnovijo v jetrih, je treba pri bolnikih z dokazano okvaro jeter, doksazosin uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2). Ker pa kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni, se uporaba pri teh bolnikih odsvetuje.

Sočasna uporaba z zaviralci PDE-5

Sočasna uporaba doksazosina in zaviralcev fosfodiesteraze 5 (npr. sildenafil, tadalafil in vardenafil), zahteva previdnost, saj imata obe zdravili vazodilatatorni učinek in lahko pri nekaterih bolnikih sočasna uporaba povzroči simptomatsko hipotenzijo. Da bi zmanjšali tveganje ortostatske hipotenzije, je priporočljivo začeti zdravljenje z zaviralci fosfodiesteraz 5 le, če je bolnik med zdravljenjem z antagonistami adrenergičnih receptorjev alfa hemodinamsko stabiliziran. Poleg tega je priporočljivo začeti zdravljenje z zaviralci fosfodiesteraze 5 z najmanjšim možnim odmerkom in upoštevati 6-urni presledek od uporabe doksazosina. Študije z oblikami doksazosina s podaljšanim sproščanjem niso bile izvedene.

Uporaba pri bolnikih z operacijo katarakte:

Med operacijo katarakte so pri nekaterih bolnikih, ki so sočasno ali pred posegom dobivali tamsulozin, opažali medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (ki je različica sindroma majhne zenice). Posamezni primeri so bili opisani tudi pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa-1, zato ni mogoče izključiti možnosti, da gre za učinek te skupine zdravil. Medoperacijski sindrom ohlapne šarenice lahko med operacijo katarakte privede do povečanja operacijskih zapletov. Zato mora biti očesni kirurg pred operacijo seznanjen s trenutno ali predhodno uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa-1.

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.

Presejalni testi za raka prostate

Karcinom prostate povzroča veliko simptomov, povezanih z benigno hiperplazijo prostate, zato je mogoče, da sta hkrati prisotni obe bolezni. Pred začetkom zdravljenja simptomov benigne hiperplazije prostate z doksazosinom je zato treba izključiti karcinom prostate.

Laktoza

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

Natrij

1.3.1	Doxazosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi 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).

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

Študije *in vitro* kažejo, da je doksazosin substrat citokroma P450 3A4 (CYP 3A4). Pri sočasni uporabi doksazosina z močnimi zaviralci CYP 3A4, kot so klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin ali vorikonazol, je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

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

Doksazosin okrepi učinek znižanja krvnega tlaka pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa in ostalih antihipertenzivih.

V odprti, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 22 zdravih moških prostovoljcih, je uporaba posamičnega odmerka 1 mg doksazosina na prvi dan štiridnevne sheme peroralnega jemanja cimetidina (400 mg dvakrat na dan) za 10 % povečala povprečno AUC doksazosina, brez statistično pomembnih sprememb povprečne C_{max} in povprečnega razpolovnega časa doksazosina. Desetodstotno povečanje povprečne AUC pri uporabi doksazosina s cimetidinom se nahaja znotraj spremembe (27 %) med posamezniki, ki so prejeli doksazosin s placebom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri indikaciji hipertenzija:

Nosečnost

Ker ni na voljo primernih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah, varnost doksazosina med nosečnostjo še ni dokazana. Zato je uporaba zdravila Kamiren med nosečnostjo dopustna le, če po mnenju zdravnika možna korist odtehta potencialno tveganje. Pri testiranju doksazosina na živalih niso ugotovili teratogenih učinkov, opazili pa so nižjo stopnjo preživetja živalskih zarodkov pri ekstremno velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Dokazano je bilo, da se doksazosin v materino mleko izloča v zelo majhni meri (relativni odmerek pri dojenčku je manj kot 1 %), vendar so podatki pri ljudeh zelo omejeni. Tveganja za novorojenčka ali dojenčka ni mogoče izključiti, zato se doksazosin sme uporabljati samo v primeru, če zdravnik oceni, da možne koristi zdravljenja pretehtajo možno tveganje.

Pri indikaciji benigne hiperplazije prostate

Navedba smiselno ni potrebna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kamiren ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

1.3.1	Doxazosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Predvsem na začetku zdravljenja z zdravilom Kamiren lahko pride do pojava ortostatske hipotenzije, zaradi česar bolnik lahko postane omotičen. V tem primeru odsvetujemo vožnjo z motornimi vozili in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
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, protin, zvečan apetit			
Psihiatrične motnje		anksioznost, depresija, nespečnost, agitacija, nervoja			
Bolezni živčevja	omotica, glavobol, somnolenca	cerebrovaskularni zapleti, hipestezija, sinkopa, tremor		posturalna omotica, parestezija	
Očesne bolezni				zamegljen vid	medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (glejte poglavje 4.4)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica	tinitus			
Srčne bolezni	palpitacije, tahikardija	angina pectoris, miokardni infarkt		bradikardija, srčne aritmije	
Žilne bolezni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija			vročinski oblivi	

1.3.1	Doxazosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 testi delovanja jeter		holestaza, hepatitis, zlatenica	
Bolezni kože in podkožja	pruritus	izpuščaj		alopecija, purpura, urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu, mialgija	artralgija	mišični krči, mišična šibkost		
Bolezni sečil	cistitis, inkontinenca	disurija, hematurija, pogosto uriniranje	poliurija	motnje uriniranja, nikturija, povečana diureza	
Motnje reprodukcije in dojk		impotenca		ginekomastija, priapizem	retrogradna ejakulacija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, bolečine v prsnem košu, gripi podobni simptomi, periferni edemi	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

spletna stran: www.jazmp.si

1.3.1	Doxazosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.9 Preveliko odmerjanje

Če se po prevelikem odmerku pojavi hipotenzija, je treba bolnika nemudoma položiti vznak na hrbet z glavo nižje kot preostalo telo. Po presoji je v posameznih primerih treba uporabiti druge podporne ukrepe.

Če ta ukrep ne zadostuje, je treba začeti zdravljenje šoka s sredstvi za povečanje količine tekočine v obtoku. Nato po potrebi uvedemo vazopresorje. Spremljati moramo delovanje ledvic in ustrezno ukrepati, če je to potrebno. Hemodializa ni učinkovita pri odstranjevanju zdravila, ker je doksazosin skoraj v celoti vezan na plazemske beljakovine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: C02CA04.

Arterijska hipertenzija

Doksazosin je močan in selektiven antagonist postsinaptičnih adrenergičnih receptorjev alfa-1. Takšno delovanje povzroči znižanje sistemskega krvnega tlaka. Zdravilo Kamiren je primerno za peroralno zdravljenje bolnikov z esencialno hipertenzijo z enkratnim dnevnim odmerjanjem. Pri enkratnem dnevnem odmerku je klinično pomembno znižanje krvnega tlaka prisotno skozi ves dan in še 24 ur po odmerku. Na začetku terapije pride do postopnega zniževanja krvnega tlaka in ortostatski učinki so primerljivi z učinki drugih antihipertenzivov.

Ugotovili so, da zdravilo Kamiren nima stranskih presnovnih učinkov in je primerno za uporabo pri bolnikih, ki imajo hkrati tudi sladkorno bolezen, protin in odpornost na inzulin.

Zdravilo Kamiren je primerno za zdravljenje bolnikov s sočasno astmo, hipertrofijo levega prekata ter za zdravljenje starejših bolnikov. Pokazalo se je, da zdravljenje z zdravilom Kamiren povzroči regresijo hipertrofije levega prekata, zaviranje agregacije trombocitov in povečano aktivnost tkivnega aktivatorja plazminogena. Poleg tega zdravilo Kamiren izboljša občutljivost za inzulin pri bolnikih z zmanjšano občutljivostjo.

Poleg antihipertenzivnega učinka je imelo zdravilo Kamiren v dolgotrajnih raziskavah tudi majhen učinek na znižanje koncentracij skupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov v plazmi. Zato je lahko posebej koristno za bolnike s hipertenzijo, ki imajo hkrati tudi hiperlipidemijo.

Benigna hiperplazija prostate

Uporaba zdravila Kamiren pri bolnikih s simptomatsko BHP povzroči pomembno izboljšanje urodinamike in simptomov. Menijo, da je učinek pri BHP posledica selektivnega zaviranja adrenergičnih receptorjev alfa, ki se nahajajo v mišični stromi in kapsuli prostate ter vratu sečnega mehurja.

Doksazosin se je pokazal kot učinkovit antagonist adrenergičnih receptorjev α -1 podtipa 1A, ki predstavlja več kot 70 % podtipov v prostati. S tem razlagajo učinkovitost pri bolnikih z BHP. Doksazosin je pokazal podaljšano učinkovitost in varnost pri dolgotrajnem zdravljenju BHP.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Doksazosin se po peroralni uporabi pri ljudeh (mladi odrasli moški ali starejše osebe obeh spolov) dobro absorbira in približno dve tretjini odmerka sta biološko uporabni. Približno 98 % doksazosina se

1.3.1	Doxazosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija/izločanje

Doksazosin se obsežno presnavlja pri ljudeh in pri živalskih vrstah, ki so bile preiskovane.

Doksazosin se primarno presnavlja v jetrih z O-demetilacijo in hidroksilacijo. Študije in vitro kažejo, da je primarna pot izločanja preko CYP 3A4, vendar pa sta pri izločanju v manjši meri vključeni tudi presnovni poti preko CYP 2D6 in CYP 2C9.

Po peroralnem dajanju zdravila Kamiren so plazemske koncentracije presnovkov majhne. Najbolj aktivni presnovek (6-hidroksi) znaša pri človeku eno štiridesetino plazemske koncentracije matične spojine, kar kaže na to, da antihipertenzivni učinek povzroča v glavnem doksazosin.

Pri bolnikih z jetrno okvaro je na voljo le malo podatkov. Prav tako obstaja le malo podatkov o učinkih zdravil, za katera je znano, da vplivajo na presnovo v jetrih (npr. cimetidin).

V klinični raziskavi pri 12 bolnikih z zmerno jetrno okvaro je dajanje enega odmerka doksazosina povzročilo povečanje vrednosti površine pod krivuljo (AUC) za 43 % in zmanjšanje navideznega peroralnega očistka za 40 %. Kot vsa zdravila, ki se v celoti presnovijo v jetrih, moramo tudi zdravilo Kamiren uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jetrnega delovanja (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične študije s standardnim doksazosinom pri bolnikih z okvaro ledvic niso pokazale pomembnih sprememb v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic.

Srednji razpolovni čas izločanja iz plazme je 22 ur, zato je zdravilo primerno za odmerjanje enkrat na dan. Doksazosin se izloča pretežno z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in gastrointestinalnega prenašanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

1.3.1	Doxazosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kamiren tablete po 2 mg in 4 mg:

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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/98/00825/004-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 7. 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 11. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 6. 2023