

1.3.1	Fluphenazine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Moditen 1 mg obložene tablete
 Moditen 2,5 mg obložene tablete
 Moditen 5 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Moditen 1 mg obložena tableta vsebuje 1 mg flufenazinijevega diklorida, kar ustreza 0,86 mg flufenazina.

Ena Moditen 2,5 mg obložena tableta vsebuje 2,5 mg flufenazinijevega diklorida, kar ustreza 2,14 mg flufenazina.

Ena Moditen 5 mg obložena tableta vsebuje 5 mg flufenazinijevega diklorida, kar ustreza 4,29 mg flufenazina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

	1 mg tablete	2,5 mg tablete	5 mg tablete
laktoza	69,64 mg	103,7mg	154,56 mg
saharoza	48,7 mg	66,5 mg	89,92 mg
tartrazin (E102)	/	0,28 mg	/

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Moditen 1 mg obložene tablete

Svetlo ciklamne, okrogle, izbočene obložene tablete.

Moditen 2,5 mg obložene tablete

Rumene, okrogle, izbočene obložene tablete.

Moditen 5 mg obložene tablete

Bele, okrogle, izbočene obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Akutna in kronična psihotična stanja, vključno s shizofrenijo ter manično in hipomanično motnjo.

Zmerna in huda anksioznost.

Agitacija, ki spremlja somatska obolenja ali anksiozno-depresivna stanja.

Hiperkinetična stanja z agitacijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Velikost odmerkov vedno določi zdravnik.

1.3.1	Fluphenazine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Odmerek je odvisen od bolezni in vrste simptomov, zato je odmerjanje prilagojeno posameznemu bolniku. Zdravilo Moditen ima veliko terapevtsko širino. Močno agitirani bolniki lahko prenesejo zelo velike odmerke.

Shizofrenija, manija, hipomanija in druge psihotične motnje: od 2,5 mg do 10 mg na dan, razdeljeno v 2 do 3 odmerke. Po potrebi lahko dnevni odmerek povečamo do 20 mg, izjemoma do 40 mg. Dnevne odmerke, večje od 20 mg (10 mg za ostarele), moramo dajati izredno previdno. Za vzdrževanje terapevtskega učinka običajno zadostuje dnevni odmerek od 1 mg do 5 mg, ki ga lahko dajemo enkrat na dan.

Anksioznost in druge ne psihotične motnje vedenja: od 1 mg do 2 mg na dan; odmerek lahko postopno povečujemo do 4 mg na dan. Pri teh indikacijah traja zdravljenje do 3 mesece.

Starejši bolniki

Shizofrenija, manija, hipomanija in druge psihotične motnje: od 2,5 mg do 10 mg na dan, razdeljeno v 2 do 3 odmerke.

Anksioznost in druge ne psihotične motnje vedenja: za večino starejših bolnikov zadostujejo majhni odmerki (od 1 mg do 2,5 mg na dan).

Agitacija in starostne čustvene motnje: od 1 mg do 2,5 mg na dan.

Vsako zdravljenje praviloma začnemo z majhnimi odmerki, ki jih postopoma povečujemo.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, se uporaba flufenazina pri pediatrični populaciji ne priporoča.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 0,5 ml/s) se uporabljajo manjši odmerki flufenazina (2,5 mg do 5 mg).

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Flufenazina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ali obolenjem jeter, ne smemo uporabljati.

Način uporabe

Zdravilo Moditen obložene tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, oziroma na druge fenotiazine.

Subkortikalne možganske okvare ali sum nanje.

Hude motnje zavesti, huda cerebralna ateroskleroza, feokromocitom, hudo ledvično, jetrno ali srčno popuščanje.

Akutne zastrupitve z zaviralci osrednjega živčevja (alkohol, antidepresivi, antipsihotiki, sedativi, anksiolitiki, hipnotiki in narkotiki).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Moditen ni učinkovito pri zdravljenju vedenjskih motenj pri duševno manj razvitih osebah.

Povečana umrljivost pri starostnikih z demenco

Podatki dveh obsežnih ne-intervencijskih kliničnih preskušanj so pokazali, da je pri starostnikih z demenco, zdravljenih z antipsihotiki, prisotno rahlo povečano tveganje za smrt v primerjavi s tistimi,

1.3.1	Fluphenazine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

ki ne dobivajo antipsihotikov. Za zanesljivo oceno natančnega obsega tveganja in vzroka povečanega tveganja umrljivosti ni na voljo dovolj podatkov.

Zdravilo Moditen ni odobreno za zdravljenje vedenjskih motenj, povezanih z demenco.

Bolnikom z epilepsijo dajemo zdravilo zelo previdno, ker lahko zniža prag za konvulzije in jih okrepi ali povzroči generalizirani epileptični napad.

Učinki na srce in žilje

Pri uporabi flufenazina je potrebna previdnost pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi ali družinsko anamnezo podaljšanja QT intervala.

Bolnikom s srčno-žilnimi obolenji (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, nevarne motnje srčnega ritma) dajemo flufenazin previdno, ker lahko povzroči znižanje krvnega tlaka. Ob velikem znižanju krvnega tlaka bolnikom ne smemo dajati adrenalina.

Trombembolije

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o venskem trombembolizmu (VTE – venous thromboembolism). Pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, so pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za VTE, zato je treba pred in med zdravljenjem s flufenazinom ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE in uvesti ustrezne preventivne ukrepe.

Pri bolnikih, ki imajo načrtovane kirurške posege in prejemajo flufenazin, obstaja nevarnost hipotenzivnih reakcij, zato je potrebna manjša količina anestetikov ali zaviralcev osrednjega živčevja.

Zaradi možnosti pojava holestatskega ikterusa ali mešanega holestatsko-hepatocelularnega ikterusa, flufenazina ne dajemo bolnikom s krvnimi diskrazijami ali jetrnimi okvarami ali tistim bolnikom, ki prejemajo zdravila, ki tudi povzročajo podobne okvare. Ikterus običajno nastane v prvih dveh do štirih tednih zdravljenja in ni nujno povezan z velikostjo odmerkov ali trajanjem zdravljenja.

Previdnost je potrebna pri bolnicah z anamnezo tumorjev dojke (čeprav raziskave niso potrdile povezave med povečanim izločanjem prolaktina in tumorji dojke pri zdravljenju s fenotiazini).

Previdno ga predpisujemo bolnikom z ledvičnimi boleznimi.

Starejšim in oslabelem bolnikom ga dajemo v najmanjših še učinkovitih odmerkih, ker so pri njih možni pogostejši neželeni učinki.

Kot pri vseh fenotiazinih, se tudi pri flufenzinu lahko razvije "tiha" pljučnica.

Previdnost je potrebna tudi pri hipertireozi, hudih pljučnih obolenjih, parkinsonizmu, glavkomu z ozkim zakotjem, miasteniji gravis in hipertrofiji prostate.

Flufenazin dajemo previdno bolnikom, ki so izpostavljeni visokim temperaturam ali organofosfornim insekticidom.

Med zdravljenjem s flufenazinom priporočamo občasen nadzor krvne slike. Opisujejo namreč posamezne primere levkopenije, agranulocitoze, trombocitopenije, eozinofilije in pancitopenije.

Ob zdravljenju z antipsihotiki, tudi s flufenazinom, se lahko pojavijo tardivne diskinezije, zato bolnikom, ki potrebujejo kronično zdravljenje, dajemo najmanjše še učinkovite odmerke ter redno ocenjujemo potrebo po nadaljnjem zdravljenju. Če se pojavijo znaki tardivnih diskinezij, moramo zdravljenje prekiniti.

1.3.1	Fluphenazine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Tako kot druga antipsihotična zdravila, tudi flufenazin povezujejo s pojavom nevroleptičnega malignega sindroma. Gre za redek preobčutljivostni odziv za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, akinezija, znižanje krvnega tlaka, stupor in koma. Hipertermija je pogosto zgodnji znak tega sindroma. Antipsihotično zdravljenje moramo takoj prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje ter skrben nadzor.

Med zdravljenjem s flufenazinom se izogibamo sočasnemu zdravljenju z drugimi antipsihotiki.

Če bolnik med zdravljenjem s flufenazinom dobiva antiparkinsonik, mora ob nenadnem prenehanju jemanja flufenazina predpisani antiparkinsonik jemati še nekaj dni.

Laktoza, saharoza in tartrazin (E102)

Zdravilo Moditen obložene tablete vsebuje laktozo in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo oziroma galaktozo, odsotnostjo encima laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Moditen 2,5 mg obložene tablete vsebujejo tudi tartrazin, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Flufenazin lahko pri sočasnem pitju alkohola ali jemanju antihistaminikov, antidepresivov, drugih antipsihotikov, sedativov, hipnotikov ali narkotikov poveča zaviralne učinke na osrednje živčevje.

Barbiturati, nebarbituratni hipnotiki, karbamazepin, grizeofulvin, fenilbutazon in rifampicin pospešujejo presnovo fenotiazinov, medtem ko jo paracetamol, kloramfenikol, disulfiram, MAOI, triciklični antidepresivi, SSRI antidepresivi in peroralni kontraceptivi zavirajo.

Fenotiazini lahko povečajo raven glukoze v krvi, ker vplivajo na presnovo ogljikovih hidratov, zato moramo pri bolnikih s sladkorno boleznijo prilagoditi odmerke antidiabetičnih zdravil.

Flufenazin zmanjšuje delovanje adrenalina in drugih simpatikomimetikov in zmanjšuje učinke alfaadrenergičnih blokatorjev pri zniževanju krvnega tlaka.

Zaradi blokade dopaminskih receptorjev zmanjšuje antiparkinsonske učinke levodope.

Flufenazin lahko zniža prag za krče, zato je treba prilagajati odmerke antiepileptičnih zdravil pri sočasnem zdravljenju z njimi.

Pri sočasnem zdravljenju z antikoagulanti lahko flufenazin poveča njihovo delovanje, zato priporočamo občasno nadzorovanje protrombinskega časa.

Flufenazin le redko povzroči hujšo hipotenzijo. V takih primerih moramo takoj intravensko vbrizgati noradrenalin. Adrenalina sočasno s fenotiazini ne smemo dajati, ker v tem primeru adrenalin krvnega tlaka ne zvišuje ampak znižuje. Na to moramo posebej paziti pri operacijah in anesteziji.

Med zdravljenjem s flufenazinom se izogibamo sočasnemu zdravljenju z zdravili, ki podaljšujejo QT interval in tudi zdravilom, ki povzročajo elektrolitsko neravnovesje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganja ni mogoče izključiti. Nosečnicam dajemo zdravilo le, če je korist zanje večja od tveganja za plod.

1.3.1	Fluphenazine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Moditen), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

Dojenje

Flufenazin se izloča z mlekom, zato naj doječe matere med zdravljenjem ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo lahko močno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, na kar je treba bolnike opozoriti. Sposobnost za vožnjo oceni zdravnik pri posameznem bolniku glede na osnovno bolezen in učinke zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s flufenazinom, 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 ($< 1/10.000$),
- neznan 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
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					levkopenija ¹ , agranulocitoza ¹ , trombocitopenija ¹ , eozinofilija ¹ , pancitopenija ¹
Bolezni imunskega sistema				astma, laringealni edem in angioedem	
Bolezni endokrinega sistema		ginekomastija, nenormalna laktacija, motnje libida z impotenco, motnje v menstrualnem ciklusu, lažno pozitiven test nosečnosti			

1.3.1	Fluphenazine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Presnovne in prehranske motnje		povečan apetit, povečana telesna masa			
Psihiatrične motnje			zaspanost, letargija		nemir, razburjenost ali bizarne sanje, depresivna stanja, povečano samomorilno nagnjenje
Bolezni živčevja	ekstrapiramidne motnje (psevdo-parkinsonizem, distonija, akatizija, okulogirne krize, opistotonus, hiperrefleksija), tardivne diskinezije ² (nehotni zgbki jezika, obraza, ust, ustnic, trupa in okončin)	glavobol	nevroleptični maligni sindrom ³ s hipertermijo, mišično rigidnostjo, akinezijo, znižanjem krvnega tlaka, stuporjem in komo		
Očesne bolezni		zamegljen vid, glavkom	motnjave leče ali roženice		
Srčne bolezni		tahikardija	podaljšana QT doba in val T, ventrikularne aritmije (ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)	aritmija, fibrilacija	srčni zastoj, Torsades de pointes
Žilne bolezni		blaga hipertenzija, nihanje krvnega tlaka			venska trombembolija, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		nazalna kongestija			
Bolezni prebavil		slabost, izguba apetita,			

1.3.1	Fluphenazine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

		salivacija, suha usta, obstipacija, paralitični ileus			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holestatska zlatenica		
Bolezni kože in podkožja		potenje	pigmentacija kože, fotosenzitiv- nost, alergijski dermatitis, urtikarija, seboreja, eritem, ekcem, eksfoliativni dermatitis		
Bolezni sečil		poliurija, paraliza mehurja	nočna enureza, inkontinenca urina		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk			priapizem, motnje ejakulacije		

¹Med zdravljenjem s flufenazinom priporočamo občasen nadzor krvne slike (glejte tudi poglavje 4.4).

²Kot pri vseh antipsihotikih se pri dolgotrajnem zdravljenju pogosto pojavijo tardivne diskinezije (glejte tudi poglavje 4.4). Za ta sindrom so značilni ritmični nehotni zgbki jezika, obraza, ust, ustnic, trupa in okončin. Tardivne diskinezije so pogostejše pri starejših osebah, predvsem ženskah, če jemljejo velike odmerke. Z zdravljenjem je treba prenehati. Antiparkinsoniki niso učinkoviti pri tardivnih diskinezijah.

³Pojav nevroleptičnega malignega sindroma povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno s flufenazinom (glejte tudi poglavje 4.4). V takšnem primeru moramo zdravljenje z zdravilom Moditen prekiniti in uvesti ustrezne zdravstvene ukrepe.

Drugi neželeni učinki

Poročajo o nekaj primerih nenadnih, nepričakovanih in nepojasnjenih smrti pri hospitaliziranih bolnikih, ki so prejeli fenotiazine.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

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:

1.3.1	Fluphenazine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Zaradi prevelikega odmerjanja ali zastrupitve se lahko pojavijo hujše ekstrapiramidne motnje, veliko znižanje krvnega tlaka, mioza, hipotermija, zastajanje urina, elektrokardiografske spremembe in motnje srčnega ritma, podobne tistim pri prevelikem odmerjanju kinidina, sedacija in motnje zavesti, ki lahko preidejo v stanje nezavesti z arefleksijo, krči in koma. Specifičnega antidota ni. Zdravljenje je simptomatsko. Bolniku izperemo želodec, mu damo aktivno oglje in odvajala. Bolnika skrbno nadzorujemo. Pri aritmijah sta učinkovita natrijev bikarbonat in magnezijev sulfat. Ekstrapiramidne motnje zdravimo z antiparkinsoniki. Pri velikem znižanju krvnega tlaka smemo bolniku dati samo noradrenalin, adrenalin bi namreč dodatno znižal krvni tlak.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, fenotiazini s piperazinovo strukturo, oznaka ATC: N05AB02.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Flufenazin je visokopotenten fenotiazinski antipsihotik, ki spada v skupino klasičnih antipsihotikov. Shizofrenija je združena s preveliko občutljivostjo dopaminskih receptorjev. Flufenazin v večji meri kot drugi tipični antipsihotiki blokira možganske dopaminske receptorje D₂ in D₁. Tako kot drugi antipsihotiki, vendar v manjši meri, blokira tudi serotoninske receptorje 5HT₂ in 5HT₁, adrenergične receptorje alfa-1, histaminske receptorje H₁ in holinergične muskarinske receptorje, zato so antiholinergični in sedativni učinki izraženi v manjši meri kot pri nekaterih drugih klasičnih antipsihotikih. Blokada dopaminskih receptorjev poteka v vseh treh dopaminskih sistemih, nigrostriatnem, mezolimbicnem, in tuberoinfundibularnem, kar ob klinični učinkovitosti pomeni tudi različne neželene učinke, predvsem ekstrapiramidne in povečano izločanje prolaktina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Flufenazinijev diklorid se po peroralnem jemanju hitro, vendar pri posameznih bolnikih različno absorbira iz prebavil. Več kot 50 % se ga razgradi ob prvem prehodu skozi jetra. Največje koncentracije v plazmi doseže v 3 urah. Terapevtska plazemska koncentracija flufenazina je (po številnih poročilih) v povprečju med 1 ng/ml in 4 ng/ml, neželene učinke pa so opazovali pri koncentraciji 2,7 ng/ml. Več kot 90 % se ga veže na beljakovine v plazmi. Biološka razpolovna doba v plazmi je 16,4 ± 13,3 ure in je enaka po peroralnem in parenteralnem dajanju.

Biotransformacija in izločanje

Flufenazin se presnavlja v jetrih. 60 % peroralnega odmerka se izloči v 7 dneh z blatom in 20 % s sečem.

1.3.1	Fluphenazine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije akutne toksičnosti na različnih živalskih vrstah so pokazale veliko toksičnost flufenazina. Pri miših so po peroralni aplikaciji ugotovili LD₅₀ 220 mg/kg. Ciljni organ toksičnega delovanja je centralni živčni sistem. Dolgotrajno dajanje (do enega leta) flufenazina podganam v odmerkih 1 mg/kg/dan ali več je povzročilo vedenjske spremembe, ki so se kazale kot spremembe reaktivnosti osrednjega živčnega sistema.

V raziskavah reprodukcije niso našli sprememb na zarodkih podgan, ki so prejemale flufenazinijev klorid 100 mg/kg/dan ali flufenazin dekanat 25 mg/kg/dan. Substanca nima teratogenega delovanja pri podganah in kuncih, pri miših pa so opazili razcepljeno nebo in pri piščančjem embriju številne anomalije. Flufenazin povzroča inhibicijo kalmodulina, kar ima za posledico spremembe v funkciji spermijev pri laboratorijskih živalih.

Predklinične študije niso pokazale mutagenega in kancerogenega delovanja flufenazina.

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

koruzni škrob

povidon (E1201)

smukec (E553b)

magnezijev stearat (E470b)

Obloga:

saharoza

arabski gumi (E414)

smukec (E553b)

farmaceutski voski (čebelji vosek /E901/, karnauba vosek /E903/, šelak /E904/)

eritrozin (E127) – samo v 1 mg tabletah

tartrazin (E102) – samo v 2,5 mg tabletah

titanov oksid (E171) – samo v 5 mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

1.3.1	Fluphenazine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Steklenica (steklo Ph. Eur. tip III), plastična zaporka, vata: 25 obloženih tablet po 1 mg, v škatli.
 Steklenica (steklo Ph. Eur. tip III), plastična zaporka, vata: 100 obloženih tablet po 2,5 mg, v škatli.
 Steklenica (steklo Ph. Eur. tip III), plastična zaporka, vata: 100 obloženih tablet po 5 mg, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
 Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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/92/01037/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 10. 1992
 Datum zadnjega podaljšanja: 17. 12. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 1. 2018