

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

ATROVENT 0,25mg/1 ml otopina za nebulizator

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za nebulizator (20 kapi) sadrži 0,25 mg ipratropijevog bromida u obliku ipratropijevog bromid hidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 ml otopine za nebulizator sadrži 0,1 mg benzalkonijevog klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za nebulizator.

Bistra, bezbojna do gotovo bezbojna otopina, bez vidljivih čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Atrovent 0,25 mg/ 1 ml otopina za nebulizator je indiciran za bronhodilataciju u liječenju održavanja bronhospazma povezanog s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću, uključujući kronični bronhitis i emfizem.

Atrovent 0,25 mg/ 1 ml otopina za nebulizator je indiciran kada se primjenjuje istodobno s inhalacijskim beta<sub>2</sub>-agonistima u liječenju akutnog bronhospazma povezanog s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću uključujući kronični bronhitis i astmom.

#### 4.2. Doziranje i način davanja

##### Doziranje

Doza se mora prilagoditi individualnim potrebama bolesnika, a tijekom liječenja bolesnici moraju biti pod liječničkim nadzorom. Savjetuje se ne prelaziti preporučenu dnevnu dozu, tijekom liječenja, kako akutnih slučajeva tako i u liječenju održavanja.

Ako liječenje ne dovodi do značajnih poboljšanja ili ako se bolesnikovo stanje pogorša, nužno je obratiti se liječniku radi određivanja novog plana liječenja. Potrebno je uputiti bolesnika da se u slučaju akutne ili rapidno pogoršavajuće dispneje (otežano disanje) odmah javi liječniku.

Preporučuju se sljedeća doziranja (20 kapi = oko 1 ml; 1 kap = 0,0125 mg bezvodnog ipratropijevog bromida) 3 do 4 puta dnevno:

##### Terapija održavanja

Odrasli (uključujući starije) i adolescente > 12 godina starosti:

2,0 ml (40 kapi = 0,5 mg bezvodnog ipratropijevog bromida) 3 do 4 puta dnevno.

Djeca 6 - 12 godina starosti:

Zbog ograničenih podataka za ovu dobnu skupinu, potrebno je preporučiti sljedeće doziranje pod liječničkim nadzorom: 1,0 ml (20 kapi = 0,25 mg bezvodnog ipratropijevog bromida) 3 do 4 puta dnevno.

Djeca < 6 godina starosti:

Zbog ograničenih podataka za ovu dobnu skupinu, potrebno je preporučiti sljedeće doziranje pod liječničkim nadzorom: 0,4 - 1,0 ml (8 - 20 kapi = 0,1 - 0,25 mg bezvodnog ipratropijevog bromida) 3 do 4 puta dnevno.

### **Akutni napadaji**

Odrasli (uključujući starije) i adolescente > 12 godina starosti:

2,0 ml (40 kapi = 0,5 mg bezvodnog ipratropijevog bromida): ponovljene doze se mogu uzimati dok god je bolesnik stabilan. Interval između doziranja može odrediti liječnik.

Djeca 6 - 12 godina starosti:

Zbog ograničenih podataka za ovu dobnu skupinu, potrebno je preporučiti sljedeće doziranje pod liječničkim nadzorom: 1,0 ml (20 kapi = 0,25 mg bezvodnog ipratropijevog bromida); ponovljene doze se mogu uzimati dok god je bolesnik stabilan. Interval između doziranja može odrediti liječnik.

Djeca < 6 godina starosti:

Zbog ograničenih podataka za ovu dobnu skupinu, potrebno je preporučiti sljedeće doziranje pod liječničkim nadzorom: 0,4 - 1,0 ml (8 - 20 kapi = 0,1 - 0,25 mg bezvodnog ipratropijevog bromida); ponovljene doze se mogu uzimati dok god je bolesnik stabilan. Interval između doziranja može odrediti liječnik.

Dnevne doze koje prelaze 2 mg u odraslih i adolescenata > 12 godina starosti i 1 mg u djece < 12 godina starosti se daju pod liječničkim nadzorom.

### **Način primjene**

Lijek je namijenjen za inhalacijsku primjenu.

Preporučena doza se razrijeđuje s fiziološkom otopinom do konačnog volumena od 2 - 4 ml te se atomizira i inhalira dok se otopina ne unese. Otopina se mora razrijeđivati svaki puta prije primjene; svaki ostatak razrijeđene otopine se mora baciti.

Doziranje može ovisiti o načinu inhalacije i kvaliteti atomizacije. Trajanje inhalacije se može kontrolirati volumenom razrjeđivanja.

Atrovent 0,25 mg/1 ml otopina za nebulizator može se koristiti uz uporabu raznih komercijalno dostupnih uređaja za atomizaciju. Kada je dostupan kisik u stijenkama, otopinu je najbolje primjenjivati u protoku od 6 - 8 litara po minuti.

Atrovent 0,25 mg/1 ml otopina za nebulizator je pogodna za istodobnu inhalaciju s otopinom sekretomukolitikom za atomizator kao što je bromheksinklorid.

Atrovent 0,25 mg/1 ml otopina za nebulizator i dinatrij kromoglikat otopina za nebulizator se ne smiju primjenjivati istodobno u istom nebulizatoru, s obzirom da može doći do precipitacije.

### **4.3. Kontraindikacije**

Atrovent 0,25 mg/1 ml otopina za nebulizator je kontraindiciran kod bolesnika s poznatom preosjetljivošću na atropin ili njegove derivate (kao što je djelatna tvar ipratropijev bromid) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi**

##### Preosjetljivost

Trenutne reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti nakon primjene Atroventa, kao što se pokazalo u rijetkim slučajevima osipa, urtikarije, angioedema, bronhospazma, orofaringealnog edema i anafilaksije.

##### Paradokсни bronhospazam

Kao i uz druge inhalacijske lijekove, Atroventa može rezultirati paradoksnim bronhospazmom koji može biti opasan po život. Ako se pojavi paradokсни bronhospazam, potrebno je odmah prekinuti primjenu Atroventa i zamijeniti ga s zamjenskim liječenjem.

##### Okularne komplikacije

Atrovent se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika sklonih glaukomu uskog kuta.

Postoje izolirani zabilježeni slučajevi okularnih poremećaja (tj. midrijaze, povišenog intraokularnog tlaka, glaukoma uskog kuta, boli u očima) kada ipratropij-bromid u obliku aerosola, sam ili u kombinaciji s adrenergičkim beta2-agonistima, dođe u kontakt s očima.

Bol ili neugoda u očima, zamućenje vida, vidni kolobari ili obojene senzacije s crvenilom očiju zbog kongestije spojnice i edema epitela rožnice mogu biti znakovi akutnog glaukoma uskog kuta. Ukoliko se pojavi bilo kakva kombinacija navedenih simptoma, potrebno je liječenje miotičkim kapima, a odmah se mora potražiti savjet liječnika specijalista.

Bolesnike je potrebno informirati o pravilnoj primjeni Atrovent 0,25 mg/1 ml otopine za nebulizator. Potreban je oprez kako otopina ili maglica ne bi ušle u oči. Preporučuje se primjena atomizirane otopine pomoću nastavka za usta. Ako to nije moguće, koristi se maska za atomizaciju, koja mora pravilno pristajati. Bolesnici koji imaju sklonost glaukomu moraju biti upozoreni da zaštite svoje oči.

##### Učinci na bubrege i mokraćni sustav

Atrovent se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s prethodno postojećom opstrukcijom izlaznog dijela mokraćnog mjehura (npr. hiperplazija prostate ili opstrukcija vrata mokraćnog mjehura).

##### Poremećaji pokretljivosti probavnog sustava

Bolesnici s cističnom fibrozom mogu biti skloni poremećajima pokretljivosti probavnog sustava.

##### Lokalni učinci

Ovaj lijek sadrži 0,1 mg benzalkonijevog klorida u jednom ml. Benzalkonijev klorid može uzrokovati piskanje i otežano disanje (bronhospazam), osobito ako imate astmu.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Kronična istodobna primjena inhalacije Atroventom s drugim antikolinergičkim lijekovima nije ispitivana. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena Atroventa s drugim antikolinergičkim lijekovima.

Beta-adrenergici i preparati ksantina mogu pojačati bronhodilatacijski učinak.

Rizik od akutnog glaukoma kod bolesnika koji su već imali glaukom uskog kuta (vidjeti dio 4.4.) može se povećati pri istodobnoj primjeni ipratropijevog bromida u obliku aerosola i beta-mimetika.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nije utvrđena sigurnost primjene Atroventa tijekom trudnoće u ljudi. U slučaju sumnje na trudnoću ili potvrđene trudnoće, potrebno je odvući korisne učinke primjene Atroventa u odnosu na moguće rizike primjene za nerođeno dijete. Neklinička ispitivanja nisu pokazala embriotoksične ili teratogene učinke nakon inhalacijske ili intranazalne primjene pri dozama znatno većima od onih preporučenih za primjenu u ljudi.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ipratropijev bromid u majčino mlijeko. Međutim, nije vjerojatno da će ipratropijev bromid dopirijeti do dojenčeta u značajnim količinama, osobito pri inhalacijskoj primjeni. Ipak potreban je oprez kada se Atrovent primjenjuje kod dojilja.

##### Plodnost

Klinički podaci o plodnosti nisu dostupni za ipratropijev bromid. Neklinička ispitivanja s ipratropijevim bromidom nisu pokazala štetne učinke na plodnost.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, bolesnike je potrebno savjetovati da se tijekom liječenja Atroventom mogu javiti nuspojave poput omaglice, poremećaja akomodacije, midrijaze i zamagljenog vida. Stoga je potrebna primjena opreza pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima. U slučaju pojave prethodno spomenutih nuspojava, bolesnici moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Mnoge navedene nuspojave mogu se pripisati antikolinergičkim svojstvima Atroventa. Kao i uz sva inhalacijska liječenja, uz Atrovent se mogu pojaviti simptomi lokalne iritacije.

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom uporabe ATROVENT-a u kliničkim ispitivanjima i tijekom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, nadraženost grla, kašalj, suhoća usta, poremećaji gastrointestinalne pokretljivosti (uključujući konstipaciju, proljev i povraćanje), mučnina i omaglica.

Učestalosti prema MedDRA klasifikaciji:

Vrlo često	$\geq 1/10$ ;
Često	$\geq 1/100, < 1/10$ ;
Manje često	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ;
Rijetko	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ;
Vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$
Nije poznato	ne može se utvrditi iz dostupnih podataka

##### **Poremećaji imunološkog sustava**

Manje često: preosjetljivost, anafilaktička reakcija

### **Poremećaji živčanog sustava**

Često: glavobolja, omaglica

### **Poremećaji oka**

Manje često: zamućeni vid, midrijaza, povišeni intraokularni tlak, glaukom, bolovi u oku, vizualni blijeskovi, hiperemija spojnice, edem rožnice

Rijetko: poremećaji akomodacije oka

### **Srčani poremećaji**

Manje često: palpitacije, supraventrikularna tahikardija,

Rijetko: fibrilacija atrijska, povišena srčana frekvencija

### **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja**

Često: iritacija grla, kašalj

Manje često: bronhospazam, paradokсни bronhospazam, laringospazam, faringealni edem, suhoća grla

### **Poremećaji probavnog sustava**

Često: suhoća usta, mučnina, poremećaji pokretljivosti probavnog sustava

Manje često: proljev, konstipacija, povraćanje, stomatitis, edem usta

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Manje često: osip, pruritus, angioedem

Rijetko: urtikarija

### **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava**

Manje često: urinarna retencija

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V.](#)

## **4.9. Predoziranje**

Do sada nisu primijećeni specifični simptomi predoziranja. U pogledu široke terapijske širine i topičke primjene Atroventa ne očekuju se teški antikolinergički simptomi. Može doći do pojave manjeg sistemskog antikolinergičkog djelovanja koje uključuje suha usta, poremećaje vizualne akomodacije i ubrzan rad srca.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, antikolinergici  
ATK oznaka: R03BB01

Ipratropijev bromid je kvaternarni amonijev spoj s antikolinergičkim (parasimpatolitičkim) svojstvima. U nekliničkim studijama pokazalo se da inhibira vagalno posredovane reflekse,

tako što antagonizira djelovanje acetilkolina, prijenosnog agensa koji se oslobađa iz vagusnog živca. Antikolinergici sprječavaju povećanje intracelularne koncentracije  $Ca^{++}$ , što je uzrokovano interakcijom acetilkolina s muskarinskim receptorima na bronhijalnim glatkim mišićima. Oslobađanje  $Ca^{++}$  je posredovano sekundarnim prijenosnim sustavom koji se sastoji od IP3 (inositol trifosfat) i DAG-a (diacilglicerol).

Bronhodilatacija koja slijedi nakon inhalacije ipratropijevog bromida je prvenstveno lokalnog karaktera i specifična za pluća te nije sistemska po svojoj prirodi.

Neklinički i klinički podaci pokazuju da ne dolazi do štetnog djelovanja Atroventa (ipratropijev bromid) na mukozni sekret dišnih puteva, mukocilijarni klirens ili izmjenu plinova.

U kontroliranim ispitivanjima, u trajanju od 90 dana, na bolesnicima s bronhospazmom povezanim s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (kronični bronhitis i emfizem), došlo je do značajnih poboljšanja plućne funkcije u roku 15 minuta, s postizanjem maksimalnih vrijednosti nakon 1 – 2 sata, koje se kod većine bolesnika, zadržavaju 4 do 6 sati.

Učinak bronhodilatacije Atroventa u liječenju akutnog bronhospazma povezanog s astmom otkrio se u studijama na odraslima i djeci iznad 6 godina starosti. U većini ovih studija, Atrovent je primjenjivan u kombinaciji s inhalacijskim beta2-agonistima.

Iako su podaci ograničeni, pokazalo se da Atrovent ima terapijski učinak u liječenju bronhospazma povezanog s virusnim bronhiolitisom i bronhopulmonarnom displazijom u vrlo male djece.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Terapijski učinak Atroventa nastaje lokalnim djelovanjem u dišnim putevima. Stoga, vremenski tijek bronhodilatacije i sistemske farmakokinetike ne događa se paralelno.

Nakon inhalacije, 10 do 30% doze se, zavisno o formulaciji i inhalacijskoj tehnici, općenito deponira u plućima. Glavni dio doze se guta i prolazi u gastrointestinalni trakt.

Udio doze deponirane u plućima brzo dolazi u cirkulaciju (u roku nekoliko minuta).

Kumulativna renalna ekskrecija (0 - 24 sata) ishodišnog spoja je manja od 1% oralne doze i oko 3 do 13% inhalirane doze. Na osnovi ovih podataka, ukupna sistemska bioraspoloživost oralnih i inhaliranih doza ipratropijeva bromida je procijenjena na 2% i 7 do 28%. Uzimajući to u obzir, progutani dijelovi doze ipratropijeva bromida ne sudjeluje u značajnoj mjeri u sistemskej ekspoziciji.

### Distribucija

Kinetički parametri koji opisuju dispoziciju ipratropija su izračunati iz koncentracija u plazmi nakon i. v. primjene.

Primijećen je rapidan bifazni pad koncentracija u plazmi. Vidljivi volumen distribucije pri stanju ravnoteže ( $V_{dss}$ ) je oko 176 L (~ 2,4 L/kg). Lijek se veže na proteine plazme u minimalnoj mjeri (manje od < 20 %).

Neklinički podaci ukazuju da kvaternarni amin ipratropij ne prolazi posteljicu ni krvno-moždanu barijeru.

Poznati metaboliti pokazuju vrlo malen ili nikakav afinitet za muskarinske receptore te ih se smatra neučinkovitima.

### Biotransformacija

Nakon intravenske primjene, oko 60 % doze se metabolizira, većinom putem konjugacije (40 %), dok se nakon inhalacijske primjene oko 77% doze metabolizira ili putem hidrolize (41%) ili putem konjugacije (36%).

Poznati metaboliti nastaju hidrolizom, dehidracijom ili eliminacijom hidroksi-metilne skupine u dijelu tropinske kiseline.

#### Eliminacija

Poluvijek terminalne faze eliminacije je oko 1,6 sati.

Ukupni klirens ipratropija je 2,3 l/min, a renalni klirens 0,9 l/min.

U studijama ekskrecijskog balansa, kumulativna renalna ekskrecija (6 dana) radioaktivnosti povezane s lijekom (uključujući ishodišni spoj i sve metabolite) odgovarala je 9,3% nakon oralne primjene te 3,2% nakon inhalacije.

Ukupna radioaktivnost izlučena putem fecesa bila je 88,5% nakon oralnog doziranja te 69,4% nakon inhalacije. S obzirom na ekskreciju radioaktivnosti povezane s lijekom nakon intravenske primjene, dominantna ekskrecija događa se putem bubrega. Poluživot za eliminaciju radioaktivnosti povezane s lijekom (ishodišni spoj i metaboliti) je 3,6 sati.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Lokalna i sistemska podnošljivost ipratropijevog bromida sveobuhvatno je ispitivana na više životinjskih vrsta uz razne načine primjene.

#### *Toksičnost jednokratne doze*

Toksičnost akutne inhalacije, oralne i intravenske primjene ocjenjivana je na više vrsta glodavaca i neglodavaca. U inhalacijskoj primjeni, minimalna smrtonosna doza u mužjaka zamoraca bila je 199 mg/kg. U štakora nije bila primijećena smrtnost pri najvišim tehnički izvedivim dozama (tj. 0,05 mg/kg 4 h nakon primjene ili 160 potisaka ipratropijevog bromida, 0,02 mg/potisku).

Oralne LD<sub>50</sub> vrijednosti za miševe, štakore i kuniće bile su 1 585, 1 925 i 1 920 mg/kg, po istom redoslijedu. Intravenski LD<sub>50</sub> za miša, štakora i kunića bio je, po istom redoslijedu, 13,6; 15,8 i oko 18,2 mg/kg. Klinički znakovi su uključivali midrijazu, suhoću sluznice usta, dispneju, tremor, spazme i/ili tahikardiju.

#### *Toksičnost ponovljenih doza*

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza izvođena su na štakorima, kunićima, psima i rezus majmunima. U ispitivanjima inhalacijske primjene, u trajanju do 6 mjeseci, na štakorima, psima i rezus majmunima, najviša uočena doza bez štetnog učinka (NOAEL) bila je 0,38 mg/kg/dan; 0,18 mg/kg/dan, te 0,8 mg/kg/dan, po istom redoslijedu. U pasa su primijećene suhoća sluznice usta i tahikardija. Nisu zapažene histopatološke lezije povezane s tvari u bronhopulmološkom sustavu ili drugim organima. U štakora je NOAEL, nakon 18 mjeseci oralne primjene, iznosio 0,5 mg/kg/dan.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih inhalacijskih doza na štakorima, u trajanju do 6 mjeseci i u pasa do 3 mjeseca, s drugim formulacijama (intranazalna formulacija, alternativni propelantni HFA 134a i formulacija praška laktoze) nisu otkrila dodatne podatke o općem profilu toksičnosti ipratropijevog bromida. Intranazalna primjena tijekom do 6 mjeseci otkrila je NOEL vrijednost > 0,20 mg/kg/dan u pasa te je potvrdila ranija ispitivanja intranazalne primjene, u trajanju do 13 tjedana. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza ipratropijevog bromida su pokazala sličnost toksikoloških profila HFA formulacije i konvencionalne CFC formulacije

#### *Lokalna podnošljivost*

Vodena otopina ipratropijevog bromida, (0,05 mg/kg) je lokalno bila dobro podnošena, kada je bila primjenjivana na štakorima putem inhalacije (jednokratna primjena tijekom 4 h). U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, ipratropijev bromid je bio lokalno dobro podnošen.

#### *Imunogenost*

Na zamorcima se nisu pokazale niti aktivna anafilaksa ni pasivne kutane anafilaktičke reakcije.

#### *Genotoksičnost i kancerogenost*

Genotoksičnost nije dokazana *in vitro* (Ames test) ni *in vivo* (mikronukleus test, dominantno smrtnosni test u miševa, citogeni test na stanicama koštane srži kineskog hrčka).

Nisu pokazani tumorogeni ili kancerogeni učinci u dugotrajnim ispitivanjima na miševima i štakorima.

#### *Reproduktivna i razvojna toksičnost*

Ispitivanja mogućeg utjecaja ipratropijevog bromida na plodnost, embriofetotoksičnost, te peri-/postnatalni razvoj izvedena su na miševima, štakorima i kunićima. Visoke vrijednosti oralnih doza, tj. 1 000 mg/kg/dan na štakorima i 125 mg/kg/dan na kunićima, bile su toksične za majke obaju vrsta, te embrio-/fetotoksične za štakore čija je fetalna težina bila smanjena. Malformacije povezane s liječenjem nisu primijećene. Najviše tehnički izvedive doze za inhalaciju stlačenog inhalata, 1,5 mg/kg/dan u štakora i 1,8 mg/kg/dan u kunića, nisu pokazale štetne učinke na reprodukciju.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

benzalkonijev klorid  
dinatrijev edetat dihidrat  
natrijev klorid  
koncentrirana kloridna kiselina  
voda

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu poznate

### **6.3. Rok valjanosti**

Rok valjanosti lijeka je 36 mjeseci  
Rok valjanosti lijeka nakon prvog otvaranja je 6 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

20 ml otopine u smeđoj staklenoj bočici s polietilenskom kapaljkom i polipropilenskim čepom, u kutiji

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Preporučena doza se razrjeđuje s fiziološkom otopinom do konačnog volumena od 2 – 4 ml te se atomizira i inhalira dok se otopina ne unese.

Otopina se mora razrjeđivati svaki puta prije primjene; svaki ostatak razrijeđene otopine se mora baciti.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Radnička cesta 75  
10000 Zagreb

#### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-535873913

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

26.06.1997/30.10.2017.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA:**

13. ožujka 2026.