

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA****1. IME ZDRAVILA**

Metfogamma 1000 mg filmsko obložene tablete

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 780 mg metformina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Bele ovalne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani in z lomilno zarezo na drugi strani (v obliki tablete, ki jo lahko zlahka prelomimo na dve enaki polovici s pritiskom). Tableto lahko razdelimo na enaki polovici.

**4. KLINIČNI PODATKI****4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, zlasti pri bolnikih s čezmerno telesno maso, pri katerih samo z dieto in telesno vadbo ne dosegamo zadostnega nadzora glikemije.

- Pri odraslih lahko zdravilo Metfogamma 100 mg filmsko obložene tablete uporabljamo kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki ali z insulinom.
- Pri otrocih, starih 10 let in več, ter pri mladostnikih lahko zdravilo Metfogamma 100 mg filmsko obložene tablete uporabljamo kot monoterapijo ali v kombinaciji z insulinom.

Pri odraslih čezmerno prehranjenih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so za zdravljenje z metforminijevim kloridom kot prve izbire potem, ko samo dieta ni zadoščala, dokazali zmanjšanje zapletov sladkorne bolezni (glejte poglavje 5.1).

**4.2 Odmerjanje in način uporabe****Odrasli:**

*Monoterapija in kombinacija z drugimi peroralnimi antidiabetiki:*

Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida dvakrat ali trikrat na dan med obrokom ali po njem.

Po 10 do 15 dneh odmerjanje prilagodimo na podlagi meritev koncentracije glukoze v krvi. Počasno višanje odmerka lahko izboljša prebavno prenosljivost.

Pri bolnikih, ki jemljejo visok odmerek metforminijevega klorida (2 do 3 grame na dan), lahko dve tableti metforminijevega klorida 500 mg filmsko obložene tablete zamenjate za eno tableto zdravila Metfogamma 1000 mg filmsko obložene tablete. Najvišji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 3 g na dan v treh deljenih odmerkih.

Če načrtujemo zamenjavo z drugega peroralnega antidiabetika: ukinemo drugi antidiabetik in zatem uvedemo metforminijev klorid z odmerjanjem, navedenim zgoraj.

#### *Kombinacija z insulinom:*

Metforminijev klorid in insulin lahko uporabljamo kot kombinirano zdravljenje za doseganje boljšega nadzora glikemije. Standardno začetno odmerjanje je 500 mg ali 850 mg dvakrat do trikrat na dan, odmerjanje insulina pa prilagajamo na podlagi meritev koncentracije glukoze v krvi.

#### Starejši:

Ker je delovanje ledvic pri starejših osebah pogosto zmanjšano, odmerjanje metforminijevega klorida prilagodimo ledvičnemu delovanju. Potrebno je redno spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

#### Otroci in mladostniki:

##### *Monoterapija in kombinacija z insulinom*

- Zdravilo Metfogamma 1000 mg filmsko obložene tablete lahko uporabljamo pri otrocih od starosti 10 let naprej in pri mladostnikih.
- Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida enkrat na dan med obrokom ali po njem.

Po 10 do 15 dneh odmerjanje prilagodimo na podlagi meritev koncentracije glukoze v krvi. Počasno višanje odmerka lahko izboljša prebavno prenosljivost. Najvišji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 2 g na dan, razdeljen v dva ali tri odmerke.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za metforminijev klorid ali katerokoli pomožno snov.
- Diabetična ketoacidoza, diabetična predkoma.
- Končna ledvična odpoved ali oslABLjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min).
- Akutna stanja z možnostjo poslabšanja delovanja ledvic, denimo: dehidracija, huda okužba, šok, injiciranje jodovih kontrastnih sredstev v žilo (glejte poglavje 4.4).
- Akutne ali kronične bolezni, ki lahko povzročijo tkivno hipoksijo, denimo: srčna ali respiratorna odpoved, nedavni miokardni infarkt, šok.
- Oslabljeno delovanje jeter, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Laktatna acidoza:

Laktatna acidoza je redek, a resen (visoka umrljivost brez takojšnjega zdravljenja) presnovni zaplet, ki ga lahko povzroči kopičenje metforminijevega klorida. O primerih laktatne acidoze pri bolnikih, zdravljenih z metforminijevim kloridom, so poročali zlasti pri diabetikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic. Incidenco laktatne acidoze lahko in moramo zmanjšati z vrednotenjem tudi drugih povezanih dejavnikov tveganja denimo slabo nadzorovana sladkorna bolezen, ketonemija, dolgotrajno stradanje, čezmeren vnos alkohola, jetrna insuficienca in katerokoli stanje, povezano s hipoksijo.

##### *Diagnoza:*

Tveganje za laktatno acidozo je treba upoštevati v primeru nespecifičnih znakov na primer mišičnih krčev s prebavnimi motnjami, kot so bolečine v trebuhu in huda astenija.

Laktatno acidozo označujejo acidotična dispneja, bolečine v trebuhu in hipotermija, ki jim sledi koma. Diagnostične laboratorijske najdbe so znižan pH krvi, plazemsko raven laktata nad 5 mmol/l in povišano anionsko vrzel ter razmerje med laktatom in piruvatom. Če sumimo na presnovno acidozo je treba metforminijev klorid ukiniti in bolnika nemudoma hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

##### Delovanje ledvic:

Ker se metforminijev klorid izloča prek ledvic, moramo pred uvedbo zdravljenja in redno med zdravljenjem določati očistek kreatinina v serumu (to lahko določimo iz koncentracije kreatinina v serumu z uporabo Cockcroft-Gault formule):

- vsaj enkrat letno pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic;
- vsaj dvakrat do štirikrat letno pri bolnikih z ravniho očistka kreatinina na spodnji meji normalne in pri starejših osebah.

Okrnjeno ledvično delovanje pri starejših osebah je pogosto in asimptomatsko. V okoliščinah, kjer se ledvično delovanje lahko poslabša, denimo ob uvedbi antihipertenzivnega ali diuretičnega zdravljenja ali pri uvedbi nesteroidnih protivnetnih zdravil, je potrebna posebna previdnost.

##### Dajanje jodovih kontrastnih sredstev:

Ker lahko injiciranje jodovih kontrastnih sredstev v žilo tekom rentgenskih preiskav povzroči ledvično odpoved, moramo metforminijev klorid pred preiskavo ukiniti, ponovno ga uvedemo šele 48 ur po preiskavi in po ponovni oceni ledvičnega delovanja z normalnim izvidom (glejte poglavje 4.5).

##### Operacijski posegi:

Metforminijev klorid moramo ukiniti 48 ur pred elektivnim operacijskim posegom v splošni, spinalni ali periduralni anesteziji. Ponovno ga lahko uvedemo šele po preteku vsaj 48 ur od posega, ko bolnik normalno uživa hrano in je ugotovljeno normalno delovanje ledvic.

Otroci in mladostniki:

Preden uvedemo zdravljenje z metforminijevim kloridom, moramo potrditi diagnozo sladkorne bolezni tipa 2.

V enoletnih kontroliranih kliničnih študijah niso zaznali vpliva metforminijevega klorida na rast ali puberteto, vendar dolgoročnih izsledkov ni na voljo. Zato priporočamo skrbno spremljanje učinkov metforminijevega klorida na te parametre pri zdravljenju otrok z metforminijevim kloridom, zlasti predpubertetnih.

*Otroci, stari od 10 do 12 let:*

V kontrolirane klinične študije, opravljene pri otrocih in mladostnikih, je bilo vključenih samo 15 otrok, starih od 10 do 12 let. Čeprav se učinkovitost in varnost metforminijevega klorida pri teh otrocih ni razlikovala od učinkovitosti in varnosti pri starejših otrocih in mladostnikih, priporočamo posebno previdnost, ko zdravilo predpisujemo otrokom, starim od 10 do 12 let.

Drugi previdnosti ukrepi:

Vsi bolniki naj nadaljujejo s svojo dieto z enakomerno razporeditvijo vnosa ogljikovih hidratov prek dneva. Bolniki s prekomerno telesno maso naj nadaljujejo s svojo dieto z omejenim energijskim vnosom.

Redno je treba opravljati običajne laboratorijske preiskave za spremljanje sladkorne bolezni. Metforminijev klorid sam nikoli ne povzroči hipoglikemije, potrebna pa je previdnost, kadar ga uporabljamo v kombinaciji z insulinom ali z drugimi peroralnimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečninami ali meglitinidi).

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**Sočasna uporaba odsvetovana:*Alkohol:*

Povečana nevarnost za laktatno acidozo pri akutni zastrupitvi z alkoholom, zlasti v primeru: stradanja ali podhranjenosti, jetrne insuficience.

Izogibajte se uživanju alkohola in zdravil, ki vsebujejo alkohol.

*Jodova kontrastna sredstva (glejte poglavje 4.4):*

Intravaskularna administracija jodovih kontrastnih sredstev lahko povzroči ledvično odpoved, kar ima za posledico kopičenje metforminijevega klorida in povečano nevarnost za laktatno acidozo. Metforminijev klorid moramo pred preiskavo ukiniti, ponovno ga uvedemo šele 48 ur po preiskavi in po ponovni oceni ledvičnega delovanja z normalnim izvidom.

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi:

- Zdravila, ki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost kot glukokortikoidi (sistemska ali lokalna uporaba) in simpatomimetiki. Spremljanje koncentracije glukoze v krvi naj bo pogostejše, zlasti ob pričetku zdravljenja. Po potrebi prilagodite odmerjanje metformina med zdravljenjem z zadevnimi zdravili.
- Diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke, lahko zvišajo tveganje za laktatne acidoze zaradi njihovega potenciala za zmanjšanje delovanja ledvic.

## 4.6 Nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Nenadzorovana sladkorna bolezen med nosečnostjo (gestacijska ali permanentna) je povezana s povečanim tveganjem za prirojene anomalije in perinatalno umrljivostjo.

Omejeno število podatkov o uporabi metformina pri nosečnicah ne kaže povečanega tveganja za prirojene anomalije. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali plodu, porod ali poporodni razvoj. Ko sladkorna bolnica načrtuje nosečnost in v času nosečnosti, je priporočljivo, da sladkorne bolezni ne zdravimo z metforminom, vendar moramo uporabiti insulin za vzdrževanje ravni glukoze v krvi čim bližje normalnim, da zmanjšamo nevarnost za malformacije ploda.

### Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Neželenih učinkov niso opazili pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Ker pa so na voljo le omejeni podatki dojenje ni priporočljivo med zdravljenjem z metforminom. Odločitev o prekinitvi dojenja je treba sprejeti z upoštevanjem koristi dojenja in možno tveganje za neželene učinke na otroka.

Podobnih podatkov za ljudi ni na voljo in se je treba odločiti, ali prenehati z dojenjem ali jemanjem metformina, upoštevaje pomen zdravljenja za mater. Metformin je tekom dojenja kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Monoterapija z metforminijevim kloridom ne povzroča hipoglikemije in tako nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa je treba bolnike opozoriti na nevarnost hipoglikemije, kadar metformin uporabljamo v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi sredstvi (sulfonilsečnine, insulin, meglitinidi).

## 4.8 Neželeni učinki

Pri zdravljenju z metforminom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Pogostnosti so ovrednotene kot sledi: 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### Bolezni živčevja:

*Pogosti:* motnje okušanja.

### Bolezni prebavil:

*Zelo pogosti:* težave s prebavili, na primer slabost, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu in izguba apetita. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavljajo ob uvedbi zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Za njihovo preprečitev se priporoča jemanje metforminijevega klorida v 2 ali 3 posamičnih odmerkih med obroki ali po njih. Tudi počasno višanje odmerka lahko izboljša prebavno prenosljivost.

Bolezni kože in podkožja:

*Zelo redki:* kožne reakcije, kot so rdečina, srbenje, koprivnica.

Presnovne in prehranske motnje:*Zelo redki:*

Laktatna acidoza (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšanje absorpcije vitamina B12 z znižanjem njegove serumske koncentracije med dolgotrajno uporabo metforminijevega klorida. To etiološko možnost moramo upoštevati pri bolniku z megaloplastno anemijo.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

*Neznana:* posamezna poročila o nenormalnih izvidih preiskav jetrnega delovanja ali hepatitis, ki po ukinitvi metforminijevega klorida izzvenijo.

V objavljenih podatkih in podatkih, pridobljenih po prihodu zdravila na trg, ter v kontroliranih kliničnih študijah na omejenem številu otrok, starih od 10 do 16 let, zdravljenih 1 leto, so poročali o neželenih učinkih, ki so bili po naravi in resnosti podobni tistim pri odraslih.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Hipoglikemije pri odmerjanju metforminijevega klorida do 85 g niso beležili, je pa v takih okoliščinah prišlo do laktatne acidoze. Veliko preveliko odmerjanje metforminijevega klorida ali sočasna tveganja lahko povzročijo laktatno acidozo. Laktatna acidoza je urgetno stanje in jo je treba zdraviti v bolnišnici. Najučinkovitejša metoda za odstranjevanje laktata in metforminijevega klorida je hemodializa.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zniževanje krvnega sladkorja. Bigvanidi  
Oznaka ATC: A10BA02.

Metforminijev klorid je bigvanid z antihyperglikemičnim učinkom in znižuje tako bazalne kot tudi postprandialne ravni glukoze v plazmi. Ne spodbuja izločanja insulina in zato ne povzroča hipoglikemije. Metforminijev klorid lahko deluje preko treh različnih mehanizmov: (1) zmanjšanje izdelovanja glukoze v jetrih z zavoro glukoneogeneze in glikogenolize; (2) v mišicah s povečanjem občutljivosti za insulin in tako izboljšanim perifernim privzemom in porabo glukoze; (3) in zakasnitev absorpcije glukoze v črevesju.

Metforminijev klorid spodbuja znotrajcelično sintezo glikogena z delovanjem na glikogen sintazo. Metforminijev klorid poveča prenašalno zmogljivost vseh do sedaj znanih membranskih beljakovinskih prenašalcev glukoze (GLUT).

Pri človeku ima metforminijev klorid, neodvisno od svojega delovanja na glikemijo, ugoden vpliv na presnovo lipidov. To so ugotovili pri terapevtskih odmerkih v kontroliranih kliničnih študijah srednjedolgega in dolgega trajanja: metforminijev klorid znižuje ravni celokupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov.

Klinična učinkovitost:

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) so ugotovili dolgoročne koristi intenzivnega nadzora ravni glukoze v krvi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Analiza rezultatov bolnikov s prekomerno telesno maso, zdravljenih z metforminijevim kloridom potem ko se je samo dieta izkazala kot neuspešna, je pokazala naslednje izsledke:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za vse zaplete, povezane s sladkorno boleznijo, v skupini zdravljenih z metforminijevim kloridom (29,8 dogodkov/1000 bolniških let) v primerjavi z dieto samo (43,3 dogodkov/1000 bolniških let),  $p=0,0023$ , in v primerjavi s skupinama sulfonilsečnin in monoterapije z insulinom (40,1 dogodkov/1000 bolniških let),  $p=0,0034$ ;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metforminijev klorid 7,5 dogodkov/1000 bolniških let, samo dieta 12,7 dogodkov/1000 bolniških let,  $p=0,017$ ;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja splošne umrljivosti: metforminijev klorid 13,5 dogodkov/1000 bolniških let v primerjavi z dieto samo 20,6 dogodkov/1000 bolniških let ( $p=0,011$ ) in v primerjavi s skupinama sulfonilsečnin in monoterapije z insulinom 18,9 dogodkov/1000 bolniških let ( $p=0,021$ );
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolniških let, samo dieta 18 dogodkov/1000 bolniških let ( $p=0,01$ ).

Za metforminijev klorid kot sočasno, drugo zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino, korist glede kliničnega izida ni bila ugotovljena.

Pri sladkorni bolezni tipa 1 so pri izbranih bolnikih uporabljali kombinacijo metforminijevega klorida in insulina, vendar klinična korist te kombinacije formalno ni bila dokazana.

Kontrolirane klinične študije pri omejeni pediatrični populaciji, stari od 10 do 16 let in zdravljenih 1 leto, so pokazale podoben odziv glede glikemičnega nadzora, kot je bil opažen pri odraslih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralnem odmerku metforminijevega klorida je  $T_{max}$  dosežena v 2,5 urah. Absolutna biološka uporabnost tablete s 500 mg oziroma 850 mg metforminijevega klorida je približno 50-60 % pri zdravih osebah. Po peroralnem odmerku je bil neabsorbirani delež, zaznaven v blatu, 20-30 %.

Po peroralnem dajanju je absorpcija metforminijevega klorida nasičena in nepopolna. Predpostavljamo, da farmakokinetika absorpcije metforminijevega klorida ni linearna.

Pri priporočenem odmerjanju metforminijevega klorida in urnikih odmerjanja dosežemo plazemske koncentracije ravnovesnega stanja v 24 do 48 urah in so v splošnem manj kot 1 mikrogram/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) metforminijevega klorida niso presežale 4 mikrogramov/ml, niti pri najvišjih odmerkih. Hrana zmanjša obseg in nekoliko zakasni absorpcijo metforminijevega klorida. Po dajanju odmerka 850 mg metformina so opažali 40 % nižjo najvišjo plazemsko koncentracijo, 25 % zmanjšanje AUC (površina pod krivuljo) in 35 minut trajajoče podaljšanje časa do najvišje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Distribucija:

Vezava na plazemske beljakovine je zanemarljiva. Metforminijev klorid se porazdeljuje v eritrocite. Najvišja koncentracija v celi krvi je nižja kot najvišja koncentracija v plazmi, pojavita se približno istočasno. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor distribucije. Povprečni volumen distribucije ( $V_d$ ) je med 63 - 276 l.

Presnova:

Metforminijev klorid se izloča nespremenjen v seču. Pri človeku doslej še niso identificirali nobenih razgradnih produktov.

Eliminacija:

Ledvični očistek metforminijevega klorida je  $> 400$  ml/min, kar kaže, da se metforminijev klorid izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni eliminacijski razpolovni čas približno 6,5 ur.

Če je ledvično delovanje okvarjeno, se ledvični očistek zniža sorazmerno z očistkom kreatinina, tako je navidezni eliminacijski razpolovni čas podaljšan in koncentracija metforminijevega klorida v plazmi povišana.

Otroci in mladostniki:

Študija enkratnega odmerka: po enkratnem odmerku 500 mg metforminijevega klorida so pediatrični bolniki pokazali podoben farmakokinetični profil, kot je bil opažen pri zdravih odraslih.

Študija večkratnih odmerkov: podatki so omejeni na eno študijo. Po ponovljenih odmerkih pri pediatričnih bolnikih 500 mg metformina dvakrat na dan 7 dni sta bili povprečna najvišja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) in sistemska izpostavljenost ( $AUC_{0-t}$ ) zmanjšani za približno 33 % oziroma 40 %, v primerjavi z odraslimi diabetiki, ki so prejeli ponovljene odmerke 500 mg dvakrat na dan 14 dni. Ker odmerek pri posamezniku titriramo na podlagi glikemičnega nadzora, ima ta ugotovitev omejen klinični pomen.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki osnovani na običajnih študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in reproduktivne toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

hipromeloza  
povidon K 25  
magnezijev stearat



Filmska obloga:

hipromeloza

makrogol 6000

titanov dioksid (E171)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

5 let

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih zahtev.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

15, 30, 60, 120, 180 in 600 (20 x 30) filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih (PVC/aluminijasti).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

D-71034 Böblingen

Nemčija

Tel.: +49 (0)7031/6204-0

Faks: +49 (0)7031/6204-31

E-pošta: info@woerwagpharma.com

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-2399/11 (pakiranje s po 30 filmsko obloženih tablet)

5363-I-2400/11 (pakiranje s po 120 filmsko obloženih tablet)

5363-I-2401/11 (pakiranje s po 60 filmsko obloženih tablet)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja: 01.04.2008

Datum podaljšanja dovoljenja: 04.04.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

01.07.2012