

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mifepristone Linepharma 200 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg mifepristona.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta
Bela do belkasta, okrogla tableta, s premerom 11 mm in z vtisnjeno oznako MF na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

Za prekinitvev nosečnosti se lahko Mifepristone Linepharma 200 mg tablete in prostaglandini predpišejo in uporabijo le v skladu z državnimi zakoni in uredbami.

4.1 Terapevtske indikacije

Medicinska prekinitvev razvijajoče se znotrajmaternične nosečnosti v kombinaciji z zaporedno uporabo analoga prostaglandina do 63. dneva amenoreje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za medicinsko prekinitvev razvijajoče se znotrajmaternične nosečnosti do 63. dneva amenoreje se zaužije enkratni peroralni odmerek 200 mg mifepristona, ki mu v 36 do 48 urah sledi odmerek analoga prostaglandina; 1 mg gemeprosta vaginalno.

Odmerek 200 mg se ne sme preseči.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi pri dekletih, starih manj kot 18 let, ni na voljo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila NIKOLI NI DOVOLJENO predpisati v naslednjih okoliščinah:

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- kronična odpoved nadledvične žleze;
- huda astma, neodzivna na običajno zdravljenje;
- dedna porfirija;
- nosečnost, ki ni potrjena z ultrazvočno preiskavo ali z biološkimi testi;
- nosečnost po 63 dnevih amenoreje;
- sum na zunajmaternično nosečnost;
- kontraindikacija za izbrani analog prostaglandina.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- *Opozorila*

Zaradi pomanjkanja specifičnih študij uporaba zdravila Mifepristone Linepharma ni priporočljiva pri ženskah:

- z ledvično odpovedjo;
- z jetrno odpovedjo;
- s podhranjenostjo.

Medicinska prekinitev razvijajoče se znotrajmaternične nosečnosti

Pri tej metodi je potrebno aktivno sodelovanje ženske, ki mora biti obveščena o zahtevah te metode:

- nujnost kombiniranja z analogom prostaglandina, ki se da ob drugem obisku;
- potreba po nadaljnjem obisku (tretji obisk) v 14 do 21 dneh po uporabi zdravila Mifepristone Linepharma, s čimer se preveri ali je plod povsem izločen;
- nezanemarljivo tveganje za neuspeh metode, kar lahko zahteva prekinitev nosečnosti na drug način (glejte poglavje 5.1).

Če se je nosečnost pojavila kljub vstavljenemu materničnemu vložku, ga je treba pred uporabo zdravila Mifepristone Linepharma odstraniti.

Plod se lahko izloči pred uporabo analoga prostaglandina (v približno 3 % primerov). To ne izključuje kontrolnega pregleda, s katerim se preveri, ali je plod povsem izločen in maternica izpraznjena.

Tveganja, povezana s to metodo, je potrebno upoštevati in nosečnici jasno predstaviti:

- Neuspešnost

Zaradi nezanemarljivega tveganja za neuspeh, ki se pojavi pri do 7,6 % primerov, je kontrolni obisk obvezen. S tem se preveri, ali je plod povsem izločen.

V redkih primerih nepopolne izločitve ploda je lahko potrebno kirurško dokončanje prekinitve nosečnosti.

Učinkovitost metode upada z rodnostjo in posledično s starostjo ženske.

- Krvavitev

Žensko je treba seznaniti s pojavom podaljšane krvavitve iz nožnice (v povprečju od 10 do 16 dni po uporabi zdravila Mifepristone Linepharma), ki je lahko močna. Krvavitev se pojavi v skoraj vseh primerih in sama po sebi ni dokaz, da je plod povsem izločen (glejte poglavje 4.8).

Žensko je treba seznaniti, naj ne odpotuje daleč od zdravstvene ustanove, kjer so ji zdravilo predpisali, preden ni potrjena popolna izločitev ploda. Prejela bo natančna navodila, koga mora poklicati in kje se zglasiti, če se pojavijo kakršne koli težave, zlasti v primeru zelo močne krvavitve iz nožnice.

Kontrolni pregled mora biti opravljen v 14 do 21 dneh po uporabi zdravila Mifepristone Linepharma, da se z ustreznimi sredstvi (klinična preiskava, ultrazvočna preiskava, merjenje hormona beta-hCG) preveri, ali je bil plod povsem izločen in ali se je nožnična krvavitev povsem ustavila. Če se krvavitev (tudi manjša) po kontrolnem pregledu ne ustavi, je po nekaj dnevih potreben ponovni pregled. Če se sumi, da nosečnost ni bila prekinjena, bo morda potreben dodaten ultrazvočni pregled.

Vztrajanje krvavitve iz nožnice lahko na tej točki kaže na nepopolno prekinitve nosečnosti ali na nezaznano zunajmaternično nosečnost, kar zahteva ustrezno obravnavo.

Če se pri kontrolnem pregledu ugotovi nadaljevanje nosečnosti, se ženski predlaga drugačen način prekinitve nosečnosti.

Ker se v do 5 % primerov pri prekinitvi nosečnosti z zdravili pojavi močna krvavitev, ki zahteva kiretažo za zaustavitev krvavitve, je potrebno posebno pozornost nameniti ženskam z motnjami hemostaze, npr. s hipokoagulabilnostjo, ali ženskam z anemijo. Odločitev o uporabi metode prekinitve nosečnosti z zdravili ali kirurške metode mora biti sprejeta skupaj s specializiranim strokovnjakom ob upoštevanju vrste motnje oz. stopnje slabokrvnosti.

- Okužba

V zelo redkih primerih so poročali o smrtnem toksičnem šoku zaradi endometritisa, povzročena s *Clostridium sordelii*, ki je potekal brez zvišane telesne temperature ali drugih zaznavnih simptomov okužbe, in sicer po prekinitvi nosečnosti z uporabo 200 mg mifepristona, čemur je sledila neodobrena vaginalna uporaba misoprostola za peroralno uporabo. Klinično osebje se mora zavedati tega potencialno smrtnega zapleta.

- *Previdnosti ukrepi v vseh primerih*

Uporaba zdravila Mifepristone Linepharma zahteva določitev faktorja Rhesus, s čimer se prepreči aloimunizacija Rh, in sprejetje drugih splošnih ukrepov, ki so običajni za kakršno koli prekinitve nosečnosti.

Med kliničnimi preizkušnji je prišlo do zanositve v času med izločitvijo ploda (prekinitvijo nosečnosti) in ponovno menstruacijo. Da bi se izognili izpostavljenosti mifepristonu v morebitni naslednji nosečnosti, se priporoča preprečevanje zanositve v naslednjem menstruacijskem ciklusu. Čim prej po uporabi mifepristona, je zato potrebno začeti uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

Ob sumu na akutno odpoved nadledvične žleze se priporoča uporaba deksametazona. 1 mg deksametazona antagonizira odmerek 400 mg mifepristona.

Zaradi antiglukokortikoidnega delovanja mifepristona se lahko učinkovitost dolgoročnega kortikosteroidnega zdravljenja, vključno s kortikosteroidi za inhalacijo pri astmatičnih bolnikih, 3 do 4 dni po uporabi zdravila Mifepristone Linepharma, zmanjša. Terapijo je treba prilagoditi.

Teoretično se lahko učinkovitost metode prekinitve nosečnosti z zdravili zmanjša zaradi antiprostaglandinskih značilnosti nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino. Omejeni dokazi kažejo, da sočasna uporaba NSAID na dan uporabe odmerka prostaglandina nima neželenih vplivov na učinek mifepristona ali prostaglandina in dozorevanje materničnega vratu ali krčenje maternice in da ne zmanjša klinične učinkovitosti prekinitve nosečnosti z zdravili.

Potrebno je upoštevati naslednje previdnostne ukrepe, povezane z uporabo analoga prostaglandina:

Poročali so o redkih, vendar resnih, kardiovaskularnih dogodkih po intramuskularni aplikaciji analoga prostaglandina. Zaradi tega je treba ženske, pri katerih obstajajo tveganja za kardiovaskularno obolenje ali pri katerih je kardiovaskularna bolezen ugotovljena, obravnavati previdno.

Način uporabe prostaglandina

Med uporabo in 3 ure po njej je treba žensko nadzorovati v zdravstveni ustanovi, da se zaznajo morebitni akutni učinki po uporabi prostaglandina. Zdravstvena ustanova mora biti opremljena z ustreznimi zdravstvenimi objekti.

Ob odpustu iz zdravstvene ustanove je treba vsem ženskam zagotoviti vsa potrebna zdravila in jih v celoti poučiti o možnih znakih in simptomih, ki se lahko pojavijo, ter jim omogočiti neposreden dostop do zdravstvene ustanove po telefonu ali osebno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ker se zdravilo presnavlja s CYP3A4, je možno, da ketokonazol, itrakonazol, eritromicin in sok grenivke zavrejo njegovo presnovo (povečajo serumsko raven mifepristona). Poleg tega pa lahko rifampicin, deksametazon, šentjanževka in nekateri antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) inducirajo presnovo mifepristona (znižajo njegovo serumsko raven).

Na podlagi podatkov o zaviranju *in vitro* lahko sočasna uporaba mifepristona povzroči povečanje serumske ravni zdravil, ki so substrati CYP3A4. Zaradi počasnega izločanja mifepristona iz telesa je možno te interakcije opazovati še dalj časa po uporabi mifepristona. Zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju mifepristona in zdravil, ki so substrati CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje, vključno z nekaterimi učinkovinami, ki se uporabljajo pri splošni anesteziji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri živalih (glejte poglavje 5.3) abortivni učinek mifepristona onemogoča pravilno ocenitev kakršnih koli teratogenih učinkov molekule.

Pri odmerkih, nižjih od abortivnih, so opazili posamične malformacije pri kuncih, ne pa tudi pri podganah ali miših. Teh je bilo premalo, da bi jih ocenili kot pomembne ali jih pripisali učinku mifepristona.

Pri ljudeh nekaj poročanih primerov malformacij ne omogoča ocenitve vzročne povezave samo z mifepristonom ali v povezavi s prostaglandinom. Podatki so preveč omejeni za ocenitev, ali je učinkovina pri ljudeh teratogena (glejte poglavje 4.8).

Posledično:

Žensko je treba obvestiti, da je zaradi tveganja za neuspeh prekinitve nosečnosti z zdravili in zaradi neznanih tveganj za zarodek, kontrolni pregled obvezen (glejte poglavje 4.4).

Če se med kontrolnim pregledom ugotovi neuspešnost prekinitve nosečnosti in če se ženska še vedno strinja, se nosečnost prekine na drugačen način.

Če želi ženska nosečnost ohraniti, je na voljo premalo podatkov, ki bi upravičili sistematično prekinitve izpostavljenosti nosečnosti. V tem primeru je treba nosečnost pazljivo spremljati z ultrazvokom.

Dojenje

Mifepriston je lipofilna spojina, ki se teoretično lahko izloča v materino mleko, vendar obstaja o tem le omejeno število podatkov. Zaradi tega se je priporočljivo uporabiti zdravila Mifepristone Linepharma v času dojenja izogibati.

Plodnost

V 3-tedenski klinični študiji na podganah je mifepriston inhibiral estrusni cikel pri odmerkih, manjših od kliničnih odmerkov. Učinek je izzvenel v naslednjih 2-3 tednih in kasneje ni bilo zaznati nobenih posledic na sposobnost razmnoževanja.

Ni podatkov o učinku mifepristona na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi mifepristona, razporejeni glede na pogostnost in organski sistem, so prikazani v spodnji tabeli.

MedDRA	Neželeni učinki (pogostnost)			
	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000 in zelo redki (< 1/10.000)*
Infekcijske in parazitske bolezni			okužbe	sindrom toksičnega šoka
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				povišan alfa-feto protein, povečan karcinoembrionski antigen
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				trombotična trombocitopenična purpura, trombocitopenija, inducirani sistemski eritematozni lupus
Psihiatrične motnje				manija
Bolezni živčevja	glavobol			epilepsija, nevrogeni tinitus
Očesne bolezni				oftalmoplegija
Srčne bolezni				miokardni infarkt, inducirani Adam-Stokes sindrom
Žilne bolezni			vročinski oblivi, hipotenzija (0,25 %)	površinski tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				bronhospazem, inducirana bronhialna astma

MedDRA	Neželeni učinki (pogostnost)			
Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000 in zelo redki (< 1/10.000)*
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, driska, tiščanje v želodcu, bolečina v trebuhu	krči, blagi do zmerni		krvavitev v želodcu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				spremenjeni jetrni testi, odpoved jeter, hepatorenalna odpoved
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj / srbečica	urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, nodozni eritem, angioedem*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				spazem okončin
Bolezni sečil				odpoved ledvic
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	zelo pogosti krči maternice (10 do 45 %) ali krči v urah po aplikaciji prostaglandina	močna krvavitev se pojavi v pribl. 5 % primerov, v 1,4 % je potrebna kiretaža za zaustavitev krvavitve		molarna nosečnost, zunajmaternična nosečnost, sindrom amniotičnega traku, gestacijski trofoblastni tumor, apopleksija maternice
Motnje reprodukcije in dojk	vaginalna krvavitev, krči maternice	podaljšana krvavitev po splavu, pojav krvnih madežev, huda krvavitev, endometritis, občutljivost dojk, močno krvavenje	hemoragični šok, salpingitis	dvostranske zatrdline materničnih adneksov, intrauterine adhezije, ruptura ovarijske ciste, absces dojke, hematosalpinks, ruptura maternice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, mrazenje/vročina, omotica	omedlevica		anafilaksija, periorbitalni edem, slabo počutje, vagalni simptomi

* Vključno z občasnimi prijavljenimi primeri

Krvavitev je skoraj vedno prisotna kot del procesa, ne glede na vrsto uporabljenega analoga prostaglandina in obdobje nosečnosti, a je obilnejša pri starejših nosečnicah. Lahko se pojavi tudi po

zaužitju samo mifepristona. Če je krvavitev močna, pogosto kaže na nepopoln splav, ki v približno 5 % primerov privede do kirurškega posega. V 0,5 do 1 % teh primerov je potrebna transfuzija krvi.

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Ob zaužitju velikih količin se lahko pojavijo znaki odpovedi nadledvične žleze. Znake akutne zastrupitve mora po potrebi zdraviti specialist, vključno z uporabo deksametazona.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, antigestageni, oznaka ATC: G03XB01.

Mifepriston je sintetični steroid z antiprogesteronim delovanjem, ki je posledica tekmovanja s progesteronom za progesteronske receptorje.

V peroralnih odmerkih med 3 in 10 mg/kg zavira delovanje endogenega in eksogenega progesterona pri različnih živalskih vrstah (podgana, miš, kunec in opica). Učinek se kaže v obliki prekinitve nosečnosti pri glodavcih.

Pri ženskah, v odmerkih 1 mg/kg ali več, mifepriston zavira učinke progesterona na endometrij in miometrij. Med nosečnostjo poveča občutljivost miometrija na krčenje, tako da inducira delovanje prostaglandina. V prvem trimesečju predhodno zdravljenje z mifepristonom olajša dilatacijo in odprtje materničnega vratu. Čeprav so klinični podatki pokazali, da mifepriston olajša dilatacijo materničnega vratu, ni podatkov, ki bi kazali, da to zmanjša stopnjo zgodnjih ali kasnejših zapletov pri procesu dilatacije.

Pri zgodnji prekinitvi nosečnosti kombinacija z analogom prostaglandina, uporabljenega zaporedno po mifepristonu, poveča uspešnost in pospeši izločitev ploda.

V kliničnih preskušanjih se rezultati nekoliko razlikujejo, glede na uporabljen prostaglandin in čas uporabe.

Če se uporabi 200 mg mifepristona, kateremu sledi vaginalna uporaba 1 mg gemeprosta, je učinkovitost od 57. do 63. dne amenoreje 92,4 % (95% interval zaupanja: 89,6 – 94,7 %). Neuspešnost metode je posledica nepopolnega splava ali nadaljevanja nosečnosti: v praksi, ne glede na vzrok, neuspeh zahteva kirurški poseg (vakuumsko aspiracijo ali dilatacijo in kiretažo).

Mifepriston se veže na glukokortikoidne receptorje. Pri živalih v odmerkih od 10 do 25 mg/kg zavira delovanje deksametazona. Pri ljudeh se antiglukokortikoidno delovanje kaže pri odmerku enakem ali večjem od 4,5 mg/kg, in sicer s kompenzacijskim povišanjem vrednosti ACTH in kortizola. Biološko delovanje glukokortikoida (GBA – glucocorticoid bioactivity) je lahko, po uporabi enkratnega odmerka 200 mg mifepristona za prekinitve nosečnosti, zavrtó še nekaj dni po tem. Klinične posledice tega so nejasne, vendar sta lahko pri občutljivih ženskah pogostejša bruhanje in slabost.

Mifepriston ima šibko antiandrogeno delovanje, ki se pojavi samo pri živalih med podaljšanim dajanjem zelo visokih odmerkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 200 mg mifepristona se le-ta hitro absorbira. Maksimalno koncentracijo 2,7 mg/l doseže po $\frac{3}{4}$ ure (srednja vrednost za 49 bolnikov). Razpolovni čas mifepristona je 38,3 ure.

Mifepriston kaže nelinearno farmakokinetiko. Po fazi porazdelitve je izločanje najprej počasno, z razpolovnim časom približno med 12 in 72 ur, nato pa hitreje, z razpolovnim časom 18 ur. Z radio-receptorsko analizo je bila ugotovljena končna razpolovna doba do 90 ur, vključno z vsemi presnovki mifepristona, ki se lahko vežejo na progesteronske receptorje.

Po uporabi nizkih odmerkov mifepristona (20 mg peroralno ali intravensko) je absolutna biološka uporabnost 69 %.

V plazmi je 98 % mifepristona vezanega na plazemske beljakovine: albumin in zlasti kisli alfa-1 glikoprotein (AAG – alpha-1-acid glycoprotein), ki se z vezavo nasiči. Zaradi te specifične vezave sta volumen razporeditve in plazemski očistek mifepristona obratno sorazmerna s plazemsko koncentracijo AAG.

N-mono- in di-demetilacija in hidroksilacija terminalnih koncev 17-propinilne verige sta primarni presnovni poti oksidativne presnove v jetrih. Presnovki se zaznajo v plazmi 1 uro po zaužitju mifepristona. Afiniteta vezave presnovkov na progesteronske receptorje je približno 10 do 20 % afinitete mifepristona in ni znano, ali prispeva k farmakološkim učinkom mifepristona.

In vitro testi na človeških jetrnih mikrosomih kažejo, da je CYP3A4 primarni izoencim, odgovoren za demetilacijo in hidroksilacijo mifepristona. CYP3A4 substrata, progesteron in midazolam, zavirata tvorbo presnovkov za do 77 %. Drugi izoencimi (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) očitno nimajo vpliva na biotransformacijo mifepristona.

Po uporabi odmerka 600 mg radio-označenega mifepristona so ugotovili, da se 10 % izloči z urinom in 90 % z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah na podganah in opicah, ki so trajale do 6 mesecev, je bil učinek mifepristona povezan z njegovim protihormonskim delovanjem (antiprogesteronsko, antiglukokortikoidno in antiandrogeno).

V toksikoloških študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja deluje mifepriston kot močan abortiv. Pri podganah in miših, ki so preživele izpostavljenost kot zarodek, niso opazili teratogenega učinka mifepristona. Pri kuncih, ki so preživele izpostavljenost kot zarodki, pa so opazili posamične primere hudih nepravilnosti (lobanjskega svoda, možganov in hrbtenjače). Število anomalij zarodka ni bilo statistično pomembno. Učinka, povezanega z odmerkom, niso opazili. Pri opicah število zarodkov, ki so preživele abortivno delovanje mifepristona, ni zadoščalo za končno oceno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škrob
povidon K30
mikrokristalna celuloza (E460)
silicijev dioksid, koloidni brezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

PVC/PVDC/Al pretisni omot z 1 tableto.
Pakiranje z 1 tableto in s 30 tabletami (bolnišnično pakiranje).
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Linepharma International Limited
338 Regent's Place
Euston Road
London NW1 3BT
Velika Britanija

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

H/13/01023/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07. avgust 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 07. avgust 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02. 03. 2016