

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ULTRACAIN D-S 40 mg/0,006 mg v 1 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 40 mg artikainijevega klorida in 0,006 mg adrenalinijevega klorida.

2 ml raztopine za injiciranje (1 ampula) vsebuje 80 mg artikainijevega klorida in 0,012 mg adrenalinijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,5 mg natrijevega metabisulfita (E 223).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Zdravilo Ultracain D-S je bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ultracain D-S je indicirano za odrasle in otroke starejše od 4 let za lokalno anestezijo (infiltracijska in prevodna – blokada živčnih končičev) v zobozdravstvu.

Uporaba v zobozdravstvu:

Rutinski posegi, kot so nezapletene ekstrakcije posameznih zob ali vrste zob, priprave kavitet in zobnih kron, tudi pri bolnikih s hudimi splošnimi boleznimi.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Nezapletena ekstrakcija zoba ali vrste zob

Za nezapleteno ekstrakcijo zoba s kleščami iz zgornje čeljusti v nevnetnem stanju navadno zadošča vestibularni depo 1,7 ml na zob. V posameznih primerih je za kompletno anestezijo potrebno še eno vestibulno injiciranje 1 do 1,7 ml. Boleči palatinalni injekciji se lahko večinoma odpovemo.

Če je na ustnem nebu indiciran rez ali šiv, zadostuje palatinalni depo približno 0,1 ml za posamezen šiv.

Pri ekstrakciji več sosednjih zob lahko večinoma število vestibulnih depojev zmanjšamo.

Pri ekstrakcijah premolarjev s kleščami iz spodnje čeljusti v nevnetnem stanju mandibulna anestezija ni potrebna. Navadno zadošča namreč terminalna anestezija 1,7 ml na zob. Če učinek ni zadovoljiv, je včasih potrebno še dodatno vestibulno injiciranje 1 do 1,7 ml zdravila Ultracain D-S. Šele tedaj, ko tudi to ne povzroči popolne anestezije, uporabimo običajno mandibulno anestezijo.

Priprave kavitet in zobnih kron

Pri preparaciji kavitet in brušenju zobnih krnov za prevleke, razen pri spodnjih molarjih, injiciramo vestibulno glede na obseg in trajanje obdelave 0,5 do 1,7 ml zdravila Ultracain D-S.

Odrasli lahko med eno obdelavo zoba prejmejo do 7 mg zdravila Ultracain D-S (artikaina) na kg telesne mase. Pri nadzoru aspiracije so bolniki dobro prenašali odmerke do 500 mg (kar ustreza 12,5 ml raztopine za injiciranje).

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Kadar se zdravilo Ultracain D-S uporablja pri otrocih, je treba uporabiti minimalen volumen za doseg zadovoljive anestezije; injicirana količina mora biti individualno določena upoštevaje otrokovo starost in telesno maso. Maksimalnega odmerka, 7 mg artikaina na kilogram telesne mase (0,175 ml/kg), se ne sme prekoračiti. Tega zdravila niso raziskovali pri otrocih, mlajših od enega leta.

Starejši bolniki in bolniki z boleznimi ledvic ali jeter

Pri starejših bolnikih in bolnikih s hudo motenim delovanjem jeter ali ledvic se lahko pojavi višja koncentracija artikaina v plazmi. Pri takšnih bolnikih je treba posebej paziti, da se uporabi najmanjša količina, potrebna za dovolj globoko anestezijo.

Način uporabe:

Da preprečimo intravazalno injiciranje, je treba pred injiciranjem načeloma opraviti aspiracijski preskus. Pritisk pri injiciranju je treba prilagoditi občutljivosti tkiva.

Da preprečimo okužbe (npr. s hepatitisom), je treba za pripravo raztopine vselej uporabiti nove, sterilne brizge in kanile.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na artikain ali druge amidne lokalne anestetike, razen, če je bila le-ta s preskušanjem izključena.
- Preobčutljivost na adrenalin, sulfite ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1,
- Hude motnje nastajanja ali prevajanja dražljajev v srcu (npr. AV-blok II. in III. stopnje, izrazita bradikardija).
- Akutno dekompenzirano srčno popuščanje.
- Huda hipotenzija.

Zaradi vsebnosti adrenalina zdravila Ultracain D-S ne smemo uporabljati pri:

- anesteziji okončin (npr. prstov) zaradi nevarnosti nastanka ishemije,
- bolnikih s paroksizmalno tahikardijo,
- bolnikih z visokofrekvenčno absolutno aritmijo,
- bolnikih z nedavnim (3-6 mesecev) miokardnim infarktom
- pri bolnikih z nedavno (3 mesece) vsaditvijo obroda koronarnih arterij
- bolnikih z zeleno mreno (glavkom ozkega kota),
- bolnikih, ki jemljejo neselektivne blokatorje beta (npr. propranolol) – zaradi tveganja, da pride do hipertenzivne krize ali hude bradikardije,
- anesteziji v območju končnega povirja,
- bolnikih s hipertiroidizmom,
- bolnikih s feokromocitomom,
- bolnikih s hudo hipertenzijo,
- sočasnem zdravljenju s tricikličnimi antidepresivi ali zaviralci MAO, saj te aktivne učinkovine lahko ojačajo kardiovaskularne učinke adrenalina. Do tovrstnega učinka lahko pride še 14 dni po prenehanju zdravljenja z zaviralci MAO.

Intravenska uporaba je kontraindicirana.

Zdravilo Ultracain D-S se ne sme uporabljati pri bolnikih z bronhialno astmo in preobčutljivostjo na sulfite. Pri takih posameznikih lahko uporaba zdravila Ultracain D-S vodi do alegičnih reakcij z anafilaktičnimi simptomi kot je bronhospazem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s pomanjkanjem holinesteraze je treba zdravilo Ultracain D-S uporabiti le pri nujnih indikacijah, ker bo njegovo delovanje verjetno dolgotrajnejše, včasih pa je lahko premočno.

Zdravilo Ultracain D-S je treba posebej previdno uporabljati v primeru:

- motenj strjevanja krvi,
- hudo motenega delovanja ledvic ali jeter,
- sočasnega zdravljenja s halogeniranimi inhalacijskimi anestetiki (glejte poglavje 4.5),
- anamneze epilepsije (glejte poglavje 4.8)

Prav tako je potrebno biti pri uporabi zdravila Ultracain D-S posebej previden pri bolnikih s:

- kardiovaskularnimi boleznimi (npr. srčnim popuščanjem, koronarno srčno boleznijo, angino pektoris, anamnezo miokardnega infarkta, motnjo srčnega ritma, hipertenzijo),
- arteriosklerozo,
- motnjami možganskega krvnega obtoka, anamnezo možganske kapi,
- kroničnim bronhitisom, pljučnim emfizemom,
- sladkorno boleznijo,
- hudo anksioznostjo.

Odsvetovano je injiciranje v vnet (inficiran) predel (večji privzem zdravila Ultracain D-S in manjša učinkovitost).

Pred uporabo tega zdravila je treba bolniku zastaviti vprašanja o zdravstveni anamnezi in sočasnem zdravljenju, z bolnikom je treba vzdrževati verbalni stik ter izvesti injekcijski test s 5 ali 10 % odmerka, če obstaja tveganje za alergijo.

Za preprečitev pojava neželenih učinkov je treba:

- izbrati najmanjši možni odmerek,
- pred injiciranjem opraviti dvostopenjsko aspiracijo (za preprečitev nehotenega injiciranja v žilo).

Priporočljivo je, da bolnik ne je, dokler anestezija ne izzveni.

Pediatrična populacija

Osebe, ki skrbijo za majhne otroke, je treba opozoriti na tveganje za poškodbe mehkih tkiv, ker se otrok zaradi dolgotrajne omrtvičenosti mehkih tkiv lahko po nesreči ugrizne vanje.

Pri bolnikih s pomanjkanjem holinesteraze se lahko zdravilo Ultracain D-S daje le v zanesljivi prisotnosti indikacij, saj je delovanje zdravila v takih pogojih lahko podaljšano in tako včasih premočno.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Ultracain D-S

To zdravilo vsebuje metabisulfit (E223), ki lahko v redkih primerih povzroči hude preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija različnih anestetikov lahko ojača učinek na kardiovaskularni in centralno-živični sistem.

Učinek vazokonstriktorjev tipa simpatikomimetikov (npr. adrenalina) na zvišanje krvnega tlaka se lahko okrepi pri sočasni uporabi tricikličnih antidepressivov ali zaviralcev MAO in so zato kontraindicirani (glejte poglavje 4.3)

O sočasni uporabi nekardioselektivnih blokatorjev beta glejte poglavje 4.3.

Adrenalin lahko zavre sproščanje insulina iz pankreasa in tako oslabi delovanje peroralnih antidiabetikov.

Določeni inhalacijski narkotiki, npr. halotan, lahko srce senzibilizirajo za kateholamine in tako izzovejo ventrikularne aritmije po uporabi zdravila Ultracain D-S, saj le ta vsebuje adrenalin (glejte poglavje 4.4).

Upoštevati je treba, da lahko med zdravljenjem s zdravili proti strjevanju krvi (npr. s heparinom ali acetilsalicilno kislino) naključna punkcija žile med lokalno anestezijo povzroči resne krvavitve, ter da je nagnjenost h krvavitvam v teh okoliščinah tudi na splošno večja.

4.6 Nosečnost in dojenje

Na voljo je malo podatkov o uporabi zdravila Ultracain pri nosečnicah, razen med porodom. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni/fetalni razvoj, rojstvo ali postnatalni razvoj. Študije na živalih so pokazale, da je adrenalin toksičen za reprodukcijo pri odmerkih višjih od maksimalnega priporočenega odmerka (glejte poglavje 5.3). Adrenalin in artikain prehajata placento. V primeru nenamerne intravaskularne aplikacije materi lahko adrenalin zmanjša perfuzijo maternice. Med nosečnostjo je dovoljeno zdravilo Ultracain D-S 40 mg/0,006 mg v 1 ml raztopina za injiciranje uporabiti le po natančni oceni razmerja koristi in tveganja.

Zaradi hitrega znižanja koncentracije v serumu in hitrega izločanja, se v materinem mleku ne pojavi klinično pomembna količina učinkovin, tako da dojenja ni treba prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ultracain D-S ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji kratek čas po aplikaciji zdravila.

V sklopu različnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) se lahko zmanjšata sposobnost koncentracije in odzivanja. Zaradi tega se lahko zmanjša sposobnost za upravljanje vozil v cestnem prometu, upravljanje strojev ali delo brez zanesljivega varovanja. To še posebej velja pri sočasnem uživanju alkohola.

Zdravstveni delavec odloči, kdaj lahko bolnik po posegu spet upravlja vozilo ali stroje. Tesnoba pred posegom in operacijski stres lahko vplivata na spremembo sposobnosti za upravljanje vozil in strojev.

4.8 Neželeni učinki

Bolezni imunskega sistema

Lahko pride do preobčutljivostne reakcije (alergijske ali psevdoalergijske) v obliki edematozne otekline ali edematoznega vnetja na mestu vboda ali ne glede na mesto injiciranja kot rdečina, srbež, konjunktivitis, nahod, oteklina obraza (Quinckejev edem) z oteklino zgornje in/ali spodnje ustnice in/ali lic, glotisni edem in globus hystericus s težavami pri požiranju, koprivnica in oteženo dihanje vse do anafilaktičnega šoka.

Bolezni živčevja

Glede na velikost odmerka (predvsem pri prevelikem odmerjanju ali morebitnem intravazalnem injiciranju) se lahko pojavijo motnje osrednjega živčevja: stupor, ki včasih lahko vodi v izgubo zavesti, motnje dihanja ali celo zastoj dihanja, mišični tremor, mišični trzaji, ki včasih vodijo do generaliziranih konvulzij, omotica, parestezija in hipestezija.

Med injiciranjem lokalnega anestetika na področju glave ali kmalu po njem prihaja do motenj vida (nejasen vid, dvojni vid, midriaza, slepota), ki so navadno reverzibilne.

Poškodbe živcev (npr. pareza facialisa) in zmanjšanje občutka za dotik ali okus v ustih in na obrazu niso neželeni učinki, ki bi bili značilni za artikain. Lahko pa se kot neizogibno tveganje pojavijo pri vsakem zobozdravstvenem posegu zaradi anatomskih razmerij v predelu injiciranja ali nepravilnega načina injiciranja (glejte poglavje 4.4).

Pogosti so glavoboli, ki so verjetno posledica vsebnosti adrenalina.

Bolezni prebavil
Navzea, bruhanje

Srčne bolezni

Pojavijo se lahko tahikardija ali bradikardija. Uporaba lokalnega anestetika lahko povzroči tudi šok in odpoved srca.

Drugi neželeni učinki adrenalina (tahikardije, motnje srčnega ritma, porast krvnega tlaka) se pri nizkih koncentracijah 1:200.000 (0,5 mg/100 ml) pojavijo zelo redko. Intraoralno submukozno injicirani ampuli zdravila Ultracain D-S pri zdravih odraslih nista spremenili sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka in skoraj nista spremenili srčne frekvence.

Žilne bolezni
Hipotenzija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

V posameznih primerih lahko naključno intravazalno injiciranje na območju injiciranja povzroči nastanek ishemičnih predelov vse do nekroze tkiva.

Pediatrična populacija

V objavljenih študijah je bil varnostni profil pri otrocih in mladostnikih od 4. do 18. leta v primerjavi z odraslimi podoben. Kljub temu je bila zaradi podaljšane anestezije mehkih tkiv bolj pogosto opažena naključna poškodba mehkih tkiv (pri do 16% otrok), predvsem pri otrocih starih 3 do 7 let. V retrospektivni študiji 211 otrok starih od 1 do 4 let, je bilo zobozdravstveno zdravljenje izvedeno z uporabo 4,2 ml 4% artikaina + 0.005 mg/ml ali 0,010 mg/ml adrenalina brez poročanih neželenih učinkov.

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

Simptomi zastrupitve:

Vzdraženje osrednjega živčevja: nemirnost, tesnoba, zmedenost, hiperpneja, tahikardija, zvišanje krvnega tlaka z rdečico obraza, slabost, bruhanje, tremor, trzanje, tonično-klonični krči.

Depresija osrednjega živčevja: omotica, naglušnost, izguba sposobnosti govorjenja, nezavest, ohlapnost mišic, vazomotorična ohromelost (slabotnost, bledica), dispneja, smrt zaradi ohromitve dihanja.

Depresija srca in ožilja: bradikardija, aritmije, ventrikularna fibrilacija, znižanje krvnega tlaka, cianoza, zastoj srca.

Ukrepi pri zastrupitvi:

Če se med injiciranjem pojavijo neželeni učinki ali znaki zastrupitve, npr. omotica, motorični nemir ali stupor, je treba injiciranje takoj ustaviti, bolnika pa namestiti v vodoravni položaj z dvignjenimi nogami. Poskrbeti moramo, da so dihalne poti prehodne, izmerimo mu pulz in krvni tlak.

Tudi če simptomi niso hudi, je priporočljivo vstaviti intravenski kateter, da omogočimo morebitno hitro intravensko injiciranje.

Pri motnjah dihanja dajemo bolniku glede na resnost stanja kisik, po potrebi uporabimo oživljanje (npr. usta na nos) ali endotrahealno intubacijo in nadzorovano umetno dihanje.

Centralno delujoči analeptiki so kontraindicirani.

Trzaje mišic ali generalizirane konvulzije lahko odpravimo z intravenskim injiciranjem hitro delujočega mišičnega relaksansa (npr. suksametonijevega klorida ali diazepama). Poleg tega je potrebno umetno dihanje (dovajanje kisika).

Znižanje krvnega tlaka ali bradikardijo lahko pogosto uravnovesimo že z vodoravnim položajem bolnika z dvigom nog.

Ne glede na vzrok je treba pri hudih obtočnih motnjah in šoku uporabiti naslednje nujne ukrepe:

- Injiciranje je treba takoj ustaviti in bolnika namestiti v vodoravni položaj z dvigom nog. Poskrbimo, da so dihalne poti proste (dovajanje kisika).
- Namestimo intravensko infuzijo (npr. uravnoreženo raztopino celokupnih elektrolitov).
- Intravensko damo bolniku glukokortikoide (npr. 250 do 1000 mg prednizolona ali ustrezno količino katerega od derivatov, npr. metilprednizolona).
- Nadomestimo zmanjšani volumen (po potrebi dodamo plazemske ekspanderje, humane albumine).

Pri pretečem zastojju krvnega obtoka in stopnjevanju bradikardije damo takoj intravensko adrenalin. Razredčimo 1 ml običajne raztopine adrenalina 1:1000 na 10 ml ali uporabimo raztopino adrenalina 1:10.000 in najprej počasi injiciramo 0,25 do 1 ml (=0,025 do 0,1 mg adrenalina) ter nadzorujemo pulz in krvni tlak. Pozoren je treba biti na možne motnje srčnega ritma! Če uporabimo enkratni odmerek adrenalina intravensko, ne smemo preseči doze 1 ml (0,1 mg adrenalina). Pri nadaljnji potrebi po adrenalinu, ga dajemo z infuzijsko raztopino (hitrost kapalne infuzije naravnamo glede na frekvenco pulza in krvni tlak).

Hudo tahikardijo ali tahiaritmijo lahko zdravimo z antiaritmiki, vendar ne z neselektivnimi blokatorji beta, kot je npr. propranolol (glejte poglavje 4.3). Vedno je treba zagotoviti dovajanje kisika in nadzorovati delovanje krvnega obtoka.

Zvišanje krvnega tlaka je treba pri bolnikih s hipertenzijo po potrebi zdraviti s perifernimi vazodilatatorji.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Lokalni anestetiki, ATC oznaka: N01BB58.

Zdravilo Ultracain D-S je lokalni anestetik amidnega tipa za terminalno in prevodno anestezijo v zobozdravstvu. Deluje hitro (latenčna doba je 1 do 3 minute) in ima močan analgetičen učinek, tkivo pa ga dobro prenaša. Anestezija za opravljanje posega traja pri zdravilu Ultracain D-S približno 45 minut.

Domnevni mehanizem delovanja artikaina je zavrtje prevajanja dražljajev v živčnih vlaknih z blokado od napetosti odvisnih Na⁺-kanalčkov na celični membrani.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih od 3,5 do 16 let, so klinične študije, ki so vključevale do 210 bolnikov pokazale, da 4% artikain + 0,005 mg/ml adrenalina pri odmerkih do 5mg/kg in 4% artikain + 0,010 mg/ml adrenalina pri odmerkih do 7 mg/kg zagotovi uspešno lokalno anestezijo, če je le ta dana pri (mandibularni) infiltraciji ali (maksilarni) živčni blokadi. Trajanje anestezije je bilo podobno v vseh starostnih skupinah in je bilo odvisno od danega volumna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Biološka razpolovna doba po intraoralno submukozni uporabi je $25,3 \pm 3,3$ minute.

Biotransformacija:

Približno 95 % artikaina se v serumu veže na plazemske beljakovine.

Presnova in izločanje:

Artikain se 10-odstotno presnovi v jetrih, v glavnem pa z esterazami v plazmi in tkivih. Nato se izloči skozi ledvice, predvsem v obliki artikainske kisline.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka ob uporabi humanih terapevtskih odmerkov. V odmerkih, ki presegajo terapevtske, deluje artikain kardiodepresivno, lahko tudi vazodilatacijsko, adrenalin pa deluje simpatikomimetično.

Adrenalin je pokazal reproduktivno toksičnost pri živalih pri odmerkih od 0,1 do 5 mg/kg (nekajkrat več od maksimalnega odmerka adrenalina ob uporabi zdravila Ultracain D-S 40 mg/0,006 mg v 1 ml raztopine za injiciranje) z dokazi prirojenih malformacij in okvaro uteroplacentarne prekrvavitve.

V študijah embriotoksičnosti s 4 % artikainom in adrenalinom 1:100 000 ni bilo opaženih nobenih povečanj malformacij pri dnevni subkutanih odmerkih artikaina do 80 mg/kg in 40mg/kg (kunci).

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah ni bilo opaženih nobenih neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic pri odmerkih, ki povzročajo toksičnost pri starših.

Pri uporabi pri ljudeh ni pričakovati, da bi zdravilo Ultracain D-S vplivalo na razvoj nosečnosti ali plodu, ker so uporabni odmerki za lokalno anestezijo manjši od onih, ki so jih uporabili pri raziskovanju teratogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pomožne snovi:

natrijev metabisulfit (E 223),
natrijev klorid,
razredčena klorovodikova kislina (za uravnavanje pH),
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH),
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 6 ali 10 ampulami iz brezbarvnega stekla tipa 1. Vsaka ampula vsebuje 2 ml raztopine.

6.6. Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Če je obarvana ali motna, zdravila ne smete več uporabiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi-Aventis Groupe
54 rue La Boétie
75008 Paris
Francija

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

H/94/01581/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.01.1994

Datum zadnjega podaljšanja: 01.06.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 12. 2021