

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

OKSAZEPAM BELUPO 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg oksazepama.

Pomožne snovi z znanim učinkom: vsaka tableta vsebuje 116 mg laktoze monohidrata, kar ustreza 110,2 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tableta je okrogla, bele barve z vtisnjanim logom Belupo na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo OKSAZEPAM BELUPO lahko uporabljamo za:

- kratkotrajno zdravljenje anksioznosti, še posebej pri starejših s simptomi anksioznosti, napetosti, agitiranosti in razdražljivosti,
- anksioznosti, povezane z depresijo,
- anksioznosti, povezane z abstinenčnim sindromom pri osebah odvisnih od alkohola,
- simptomih, kot so strah, napetost, nemir, motnje spanja, ki lahko privedejo do psihosomatskih in vegetativnih motenj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerki zdravila OKSAZEPAM BELUPO

Indikacije	Odmerki	
	Posamezen odmerek	Število odmerkov na dan
blaga do zmerna anksioznost z napetostjo, razdražljivostjo, agitacijo in podobnimi simptomi	10 mg	3 – 4 krat dnevno
hujša anksioznost ali anksioznost z depresijo	10 do 30 mg	3 – 4 krat dnevno
starejši, ki imajo težave z anksioznostjo, razdraženostjo in	10 mg	1 – 3 krat dnevno

agitiranostjo		(dnevni odmerek višati previdno)
akutni abstinenčni sindrom pri odvisnih od alkohola	10 – 30 mg	3 – 4 krat dnevno

Pediatrična populacija

Zdravilo OKSAZEPAM BELUPO je kontraindicirano pri otrocih mlajših od 6 let (glejte poglavje 4.3). Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti oksazepamoma pri otrocih med 6. in 12. letom starosti, uporaba zdravila OKSAZEPAM BELUPO v tej starostni skupini ni priporočljiva. Odmerjanje pri adolescentih med 12. in 18. letom starosti za zdravljenje blage do zmerne anksioznosti z napetostjo, razdražljivostjo, agitacijo in podobnimi simptomi znaša 10 mg 3 do 4 krat na dan. Najvišji dnevni odmerek je 40 mg.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost zdravila. Zaradi nevarnosti nastanka odvisnosti, zdravljenje z oksazepamom, kakor tudi z drugimi benzodiazepini, ne bi smelo trajati dlje kakor 4 tedne; po preteku tega obdobja pa je odmerek potrebno postopno zniževati. Največji dnevni odmerek oksazepamoma je 120 mg.

Odmerjanje pri specifičnih skupinah bolnikov

Ker se oksazepam hitro konjugira in nima aktivnih metabolitov, je njegova razpolovna doba kratka, prav tako je omejena njegova učinkovitost in ne prihaja do kopičenja zdravila. Številne raziskave so pokazale, da pri starejših in bolnikih z motnjami v delovanju ledvic in jeter ni treba prilagajati odmerkov. Čeprav ni podana običajna shema odmerjanja v primeru hiper- in hipotiroidizma, avtorji raziskav priporočajo zviševanje odmerkov ali pogostnost uporabe zdravila pri bolnikih s hipertirozo; pri bolnikih s hipotirozo pa priporočajo zniževanje odmerkov (zaradi bolj izražene zaspanosti in počasnosti).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- preobčutljivost za druge benzodiazepine
- psihoza
- miastenija gravis
- glavkom
- otroci mlajši od 6 let
- prvo trimesečje nosečnosti in dojenje (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dolgotrajna uporaba terapevtskih odmerkov benzodiazepinov lahko povzroči **odvisnost**. Včasih se odvisnost pojavi že po 4 - 6 tednih uporabe, bolj verjetno pa je, da se simptomi pojavijo po zdravljenju, daljšem od treh mesecev. Odtegnitveni simptomi se običajno pojavijo že v prvih desetih dneh po prekinitvi jemanja zdravila in so lahko naslednji: anksioznost, motnje zaznavanja, tremor, strah, motnje spanja in težave s koncentracijo, glavobol ter drugi.

Čeprav obstajajo študije, ki kažejo na to, da moteno delovanje ledvic in jeter ne vpliva na kopičenje oksazepamoma, ne smemo popolnoma zanemariti teh bolezenskih stanj, še posebej ne pri dolgotrajnem zdravljenju. Pri omenjenih skupinah bolnikov, pri uporabi oksazepamoma priporočamo previdnost.

Farmakokinetika oksazepamoma je pri starejših nekoliko spremenjena, zato je treba pri njih še posebej previdno odmerjati zdravilo in odmerek postopno zviševati po predlagani običajni shemi odmerjanja, dokler ne dosežemo željenega učinka. Tako se izognemo preveliki sedaciji in ataksiji.

Pri zdravljenju z oksazepamom se lahko v redkih primerih pojavi hipotenzija, zato je potrebna previdnost pri bolnikih, še posebej pri starejših, pri katerih bi znižanje krvnega tlaka lahko povzročilo motnje v delovanju srca.

Pediatrična populacija

Otroci med 6. in 12. letom starosti: Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti oksazepama pri otrocih med 6. in 12. letom starosti, uporaba zdravila OKSAZEPAM BELUPO v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Otroci, mlajši od 6 let: varne in učinkovite uporabe oksazepama niso dokazali.

Oksazepam prehaja skozi placento in vstopa v krvni obtok fetusa, zato je treba med nosečnostjo oksazepam uporabljati previdno. Uporaba oksazepama med nosečnostjo je dovoljena samo v primeru strogih indikacij, ko je pričakovana koristnost zdravljenja večja od morebitnega tveganja.

Znano je, da se oksazepam izloča v materino mleko in da novorojenčki počasneje konjugirajo benzodiazepine, zato lahko pride do kopičenja zdravila, ki povzroča sedacijo, možen pa je tudi pojav motenj prehranjevanja dojenčkov in posledično zmanjšanja telesne mase.

Paradokсне reakcije, kot so vznemirjenje, hiperaktivnost in agresivnost, se pri psihiatričnih bolnikih lahko pojavijo že v prvih štirinajstih dneh zdravljenja.

Benzodiazepini slabijo dihanje, zato je potrebna previdnost pri vseh stanjih, kjer je dihanje ogroženo.

Sočasna uporaba oksazepama in zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčnega sistema, ter sočasna uporaba oksazepama in alkohola lahko okrepi delovanje zdravila na osrednji živčni sistem.

Zdravilo OKSAZEPAM BELUPO vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, intoleranco za galaktozo, kot je npr. galaktozemija, ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Tveganje pri sočasni uporabi z opioidi

Sočasna uporaba zdravila OKSAZEPAM BELUPO in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali benzodiazepinom sorodna zdravila, kot je zdravilo OKSAZEPAM BELUPO z opioidi, namenjeno bolnikom pri katerih druge oblike zdravljenja niso mogoče.

Če se odločite, da predpišete uporabo zdravila OKSAZEPAM BELUPO hkrati z opioidi, je treba uporabiti najnižji učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošno priporočilo za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je, da se bolniki in njihovi skrbniki (kjer je primerno) seznanijo o teh simptomih (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Znane interakcije oksazepama:

- **probenecid** lahko učinkuje na glukuronsko konjugacijo oksazepama in poveča njegovo delovanje, kar povzroči povečano sedacijo.
- **alfentanil, tiopental** – učinek alfentanila na obtočila in osrednje živčevje se lahko poveča, če ga bolnik uporablja skupaj z drugimi depresorji osrednjega živčnega sistema, in lahko pride do podaljšanja postoperativne respiratorne depresije.
- **alprazolam, biperiden, klorprotiksen, doksolamin, flurazepam, MAO inhibitorji, metotrimeperazin, triciklični antidepressivi** - sočasno jemanje depresorjev osrednjega živčnega sistema vodi do dodatnega depresivnega učinka, zato je bolnike treba opozoriti na zmanjšanje psihofizičnih sposobnosti.

- **diflunisal** – pri sočasni uporabi oksazepama povzroča zmanjšanje C_{max} oksazepama in podaljšuje $T_{1/2}$ oksazepam-glukuronida.
- **barbiturati, fenitoin** – sočasna uporaba lahko povzroči zmanjšanje C_{max} oksazepama in pospeši eliminacijo, saj zveča aktivnost oksazepam glukuronil transferaze.

Cimetidin, peroralni estrogeni, disulfiram in eritromicin inhibirajo oksidativni metabolizem benzodiazepinov in zavirajo metabolizem oksazepama, ki se presnavlja z aktivno konjugacijo z glukuronsko kislino.

Pri sočasni uporabi **disulfirama in oksazepama** niso odkrili sprememb farmakokinetičnih parametrov oksazepama. Sklepamo, da oksazepam lahko uporabljamo pri bolnikih, ki se zdravijo z disulfiramom, zdraviti pa bi se lahko tudi z benzodiazepini.

Vpliv hrane in alkoholnih pijač

Kratkotrajna sočasna uporaba alkohola in oksazepama ne vpliva na farmakokinetiko slednjega, prav tako se ne spremeni njegova učinkovitost. Znano je, da alkoholne pijače, podobno kot oksazepam, povzročajo depresijo osrednjega živčnega sistema, zato njihova sočasna uporaba lahko povzroči povečano delovanje na osrednji živčni sistem.

Pri bolnikih na nizkokalorični dieti, sestavljeni iz zadostne količine proteinov in majhne količine ogljikovih hidratov, se kažejo znaki zmanjšanega metabolizma oksazepama.

Raziskave so dokazale, da prehrana, ki vsebuje brstični ohrovt in korenje, lahko povzroči pospešitev metabolizma oksazepama, klinični pomen pospešitve metabolizma pa ni dokazan.

Opioidi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali benzodiazepinom sorodna zdravila, kot je zdravilo OKSAZEPAM BELUPO z opioidi, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi dodatnega depresivnega učinka na centralno živčni sistem. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Znano je, da benzodiazepinska zdravila lahko povzročijo kongenitalne malformacije, če se uporabljajo v prvem trimesečju nosečnosti, zato je uporaba oksazepama v tem obdobju nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Oksazepam prehaja skozi placentu in vstopa v krvni obtok fetusa, zato je treba med nosečnostjo oksazepam uporabljati previdno. Uporaba oksazepama med nosečnostjo je dovoljena samo v primeru strogih indikacij in, ko je pričakovana koristnost zdravljenja večja od morebitnega tveganja.

Uporaba benzodiazepina v zadnjih treh tednih nosečnosti lahko povzroči depresijo živčnega sistema novorojenčka.

Dojenje

Znano je, da se oksazepam izloča v materino mleko. Ker novorojenčki počasneje konjugirajo benzodiazepine, lahko pride do kopičenja zdravila, kar povzroča sedacijo. Lahko pride tudi do motenj prehranjevanja dojenčkov in posledično zmanjšanja telesne mase. Če se odločimo za uporabo zdravila, je dojenje potrebno prekiniti.

Zdravilo OKSAZEPAM BELUPO je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3)

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Oksazepam vpliva na psihofizične sposobnosti, zato je potrebno bolnike opozoriti, naj med uporabo zdravila ne sodelujejo pri opravilih, ki zahtevajo popolno pozornost, kot so aktivna udeležba v prometu in delo s stroji.

4.8. Neželeni učinki

Pri uporabi zdravila OKSAZEPAM BELUPO so poročali o naslednjih neželenih učinkih:
Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:
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 ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

zelo redki: levkopenija

Bolezni endokrinega sistema

redki: edemi

Bolezni živčevja

pogosti: blaga sedacija, počasnost

občasni: začasna amnezija in motnje v kognitivnih funkcijah, omotičnost, vrtoglavica, glavobol, omedlevica, zmedenost, ataksija, pri duševnih bolnikih razburjenost in stimulacija afektivnega obnašanja ali izražena depresija, ki lahko privedejo do agresivnega in socialno nesprejemljivega vedenja ali celo nagnjenosti k samomoru.

zelo redki: pri starejših z velikimi odmerki se lahko pojavijo: letargija, depresija, motnje v spanju, nejasen govor, tremor, spremembe libida

Očesne bolezni

lahko pride do poslabšanja glavkoma

Srčne bolezni

tahikardija

Žilne bolezni

hipotenzija

Bolezni prebavil

zelo redki: slabost, simptomi iritacije prebavnega trakta

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

motnje v delovanju jeter, ikterus

Bolezni kože in podkožja

zelo redki: izpuščaji po celem telesu (morbiliformni izpuščaji, urtikarija, makulopapularni izpuščaji)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

mišična oslabelost

Bolezni sečil

motnje uriniranja

Motnje reprodukcije in dojk

spremembe libida

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Utrujenost

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

Preveliko odmerjanje benzodiazepinov se kaže skozi različne stopnje depresije osrednjega živčnega sistema in sicer od počasnosti in zaspanosti do kome. Med znake blažjih primerov prevelikega odmerjanja spadajo počasnost, zaspanost, miselna konfuznost in letargija. V primerih hujšega prevelikega odmerjanja in pri sočasni uporabi oksazepam ter drugih zdravil, ki povzročajo depresijo centralnega živčnega sistema (triciklični antidepresivi, antipsihotiki, antikonvulzivi, opioidi in anestetiki nasploh), ali oksazepam in alkoholnih pijač lahko pride do ataksije, hipotonije, hipotenzije, hipnotičnega stanja in kome, v redkih primerih pa nastopi smrt.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Pri prevelikem odmerjanju pride v poštev, glede na okoliščine, izpiranje želodca, adsorpcija na aktivno oglje in podporno zdravljenje.

V primeru respiratorne insuficience injiciramo flumazenil, specifični antagonist benzodiazepinskih receptorjev.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na živčevje; benzodiazepini, oznaka ATC: N05BA04

Oksazepam je kratkodelujoči benzodiazepin, katerega glavne značilnosti so podobne diazepamu. Uporablja se za kratkotrajno zdravljenje tesnobe, z njo povezanih psihiatričnih motenj in simptomov po prekinitvi uživanja alkohola.

Oksazepam je značilen benzodiazepin. Veže se na benzodiazepinske receptorje v možganih in tako okrepi inhibicijsko delovanje gama-aminomaslene kisline (GABA) v hrbtenjači, možganskem deblu, malih možganih, limbičnem sistemu in možganski skorji. Krepitev inhibicije z GABA zmanjša dejavnost

ascendentnih aktivacijskih sistemov, zlasti noradrenergičnih in serotoninergičnih poti iz možganskega debla in srednjih možganov do možganske skorje.

Benzodiazepini so močna anksiolitična sredstva in so učinkoviti tako pri sicer zdravih osebah, ki so pod stresom, kot pri osebah, ki občutijo tesnobo. Do anksiolitičnih učinkov pride pri odmerkih, ki povzročajo minimalno sedacijo. Lahko delujejo tudi uspavalno, mišično relaksacijsko in morda amnestično in tako pospešujejo sproščanje s tesnobo povezane napetosti in sproščanje pred spanjem. Razmeroma selektiven učinek na tesnobo je verjetno povezan z dejstvom, da benzodiazepini zavirajo dejavnost mnogih limbičnih in drugih možganskih predelov, ki sodelujejo pri nastanku tesnobe, vključno s septalno areo, z amigdaloidnim jedrom, s hipokampusom, s hipotalamusom, z locus coeruleus in z raphe nuclei. Benzodiazepini zavirajo tudi obrate (turnover) acetilholina, noradrenalina, serotonina in dopamina v teh predelih. Kaže, da je zaviranje noradrenergičnih in/ali serotoninergičnih poti posebno pomembno v povezavi z anksiolitičnimi učinki.

Glavna klinična prednost benzodiazepinov pri anksiolitičnem delovanju je njihov hiter začetek delovanja, ki je običajno opazen že po enkratnem odmerku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Oksazepam se po peroralni aplikaciji absorbira v celoti (98 %) in doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po 1 do 5 urah. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost. Povprečen razpolovni čas izločanja iz plazme znaša 9 ur in obsega 4 do 25 ur. Vse klinične študije farmakokinetike so izvajali s peroralnim odmerjanjem. Biološka uporabnost pri peroralnem odmerjanju je 92.8 %. Absolutne biološke uporabnosti oksazepama niso določili, ker parenteralne oblike ni.

Porazdelitev

Rezultati študij z enkratnim odmerkom kažejo, da se volumen porazdelitve lahko giblje med 0,4 in 2,31 l/kg, očistek pa od 0,52 do 2,38 ml/min/kg. Oksazepam se obsežno veže na proteine plazme (95 – 98 %) s prostim deležem 4 – 13 %, kar deloma prispeva k veliki variabilnosti volumna porazdelitve. O koncentracijah oksazepama v cerebrospinalni tekočini ali v možganskem tkivu pri ljudeh ni podatkov. V majhnih količinah se izloča v materino mleko. Zlaha prehaja skozi placentarno bariero in v plodu doseže večjo koncentracijo kot v materi. Po večkratnem odmerjanju doseže stanje dinamičnega ravnovesja po dveh dneh. Povprečen razpolovni čas v obdobju izpiranja po zaključku zdravljenja z več odmerki je podoben kot pri istih osebah, kadar prejmejo en sam odmerek.

Biotransformacija

Oksazepam se v jetrih konjugira z glukuronsko kislino in se izloča z urinom v obliki farmakološko neaktivnega glukuronida. Oksazepam se v jetrih obsežno presnavlja tako, da se nespremenjene oblike izloči zelo malo.

Izločanje

Izloča se večinoma z urinom (67 – 80%) in 3 - 7% z blatom po 72 urah. Primarna presnovna pot je konjugacija z glukuronsko kislino, vendar so v urinu odkrili tudi druge manj pomembne presnovke, kot so kinazolin in dihidroksi derivati. Farmakološko aktivnih presnovkov niso našli. Oksazepam je presnovek nekaterih benzodiazepinov, kot so diazepam in temazepam.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Številne raziskave, izvedene na laboratorijskih živalih, so pokazale, da oksazepam učinkuje na centralni živčni sistem podobno kot ostali benzodiazepini.

Toksičnost po enkratni in večkratni uporabi

Raziskave na miših so pokazale, da je LD₅₀ za oksazepam nad 5000 mg/kg, kar je v nasprotju z LD₅₀ za klordiazepoksid, ki je dosegel 800 mg/kg. Subakutno toksičnost so raziskovali pri psih, dnevni odmerek oksazepama, ki je znašal 480 mg/kg, ni povzročil sprememb na laboratorijskih živalih, medtem ko je odmerek oksazepama, ki je znašal 960 mg/kg, povzročil smrt. Pri dveh izmed osmih psov je smrt je nastopila zaradi cirkulacijskega zastoja. Na osnovi rezultatov raziskav na živalih lahko zaključimo, da ima oksazepam veliko terapevtsko širino.

Opravili so tudi poskuse na psih, ki so prejeli 120 mg/kg oksazepama na dan, in sicer 52 tednov. Med poskusi niso opazili toksičnega delovanja oksazepama. Maščobno metamorfozo celic v jetrih so ugotovili pri 0,5 % poginulih živali, niso pa odkrili ne znakov nekroze ne sprememb na fibroznem tkivu.

Kancerogenost

Raziskave na podganjih samcih, ki so prejeli 30-krat večji odmerek od največjega dovoljenega za ljudi, so pokazale višjo incidenco folikularnih tumorjev ščitnice v primerjavi s kontrolno skupino podgan. Povečana je bila tudi incidenca testikularnega celičnega intersticijskega adenoma in adenoma prostate.

Pri miših, ki so 9 mesecev prejeli 35 ali 100 krat večji odmerek oksazepama od največjega odmerka, dovoljenega pri ljudeh, je bil diagnosticiran adenom jeter. Pri nekaterih adenomih je z mikroskopsko analizo dokazano, da so bili karcinomi, trenutno pa ni na voljo podatkov, ki bi potrdili, da je klinična uporaba oksazepama povzročila kancerogene spremembe pri ljudeh.

Mutagenost, vpliv na reprodukcijo

Raziskave niso dokazale ne embriotoksičnega ne mutagenega učinkovanja oksazepama na podgane, in sicer v dveh zaporednih leglih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

škafka s 30 tabletami (1 x 30 tablet v pretisnem omotu)
pretisni omot: PVC/Al folija.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, Ljubljana, Slovenija

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

H/93/01151/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 7. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.12.2018