

Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0.125 mg tablets

Module 1 - Section 3.1 SPC

1. IME ZDRAVILA

Pramipeksol Synthon 0,088 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta zdravila Pramipeksol Synthon 0,088 mg tablete vsebuje 0,088 mg pramipeksola (kar ustreza 0,125 mg pramipeksolijevega dihidroklorid monohidrata).

Opomba:

Odmerki pramipeksola, kot jih navajajo v literaturi, se nanašajo na sol. Zato so tu odmerki izraženi za obe obliki, pramipeksol in pramipeksolijevo sol (v oklepaju).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Jakost (mg pramipeksola)	Izgled
0,088	Bele, okrogle tablete, z oznako P9AL 0.088 na eni strani in gladke na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pramipeksol je indiciran za zdravljenje znakov in simptomov idiopatske Parkinsonove bolezni, sam (brez levodope) ali v kombinaciji z levodopo, to je v napredovalem in poznem stadiju bolezni, ko prične z napredovanjem bolezni učinek levodope popuščati, postane nestalen in se pojavljajo fluktuacije terapevtskega učinka (konec odmerka ali vklopno-izklopni pojavi).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete je potrebno jemati peroralno, in sicer pogoltniti z vodo. Tablete se lahko vzamejo z ali brez hrane. Dnevni odmerek damo razdeljen v enake odmerke trikrat dnevno.

Začetek zdravljenja:

Zdravljenje pričnemo z začetnim odmerkom 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) na dan, ki ga postopno povečujemo vsakih 5-7 dni. V primeru, da bolniki ne trpijo za nevzdržnimi neželenimi učinki, odmerek prilagajamo, dokler ne dosežemo maksimalnega terapevtskega učinka.

Shema povečevanja odmerka				
Teden	Odmerek (mg)	Skupni dnevni odmerek	Odmerek (mg soli)	Skupni dnevni odmerek

Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0.125 mg tablets

Module 1 - Section 3.1 SPC

	pramipeksola)	(mg pramipeksola)		(mg soli)
1	3 x 0.088	0,264	3 x 0.125	0,375
2	3 x 0.18	0,54	3 x 0.25	0,75
3	3 x 0.35	1,05	3 x 0.5	1,50

Če je potrebno nadaljnje povečevanje odmerka, lahko dnevni odmerek v tedenskih intervalih povečujemo za 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli) do največjega odmerka 3,3 mg pramipeksola (4,5 mg soli) na dan.

Vendar pa je potrebno upoštevati, da je incidenca zaspanosti pri odmerkih, večjih od 1,5 mg/dan, povečana (glejte poglavje 4.8).

Vzdrževalno zdravljenje:

Individualni odmerek naj bo med 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) in največ 3,3 mg pramipeksola (4,5 mg soli) na dan. Pri stopnjevanju odmerka so v treh ključnih študijah opazili učinkovitost pri dnevni odmerkih 1,1 mg pramipeksola (1,5 mg soli) in več. Na osnovi kliničnega odziva in prenašanja zdravljenja odmerka nadalje prilagodimo. V kliničnih preskušanjih so približno 5 % bolnikov zdravili z odmerki pod 1,1 mg (1,5 mg soli). Odmerki, večji od 1,1 mg (1,5 mg soli) na dan, so lahko koristni pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, pri katerih je predvideno zmanjšanje zdravljenja z levodopo. Priporočljivo je, da se, glede na reakcije posameznih bolnikov, odmerjanje levodope zmanjša tako med povečevanjem odmerka pramipeksola kot med vzdrževalnim zdravljenjem s pramipeksolom.

Prekinitev zdravljenja:

Nagla prekinitev zdravljenja z agonisti dopamina lahko privede do razvoja nevroleptičnega malignega sindroma. Zato moramo zdravljenje s pramipeksolom ukinjati postopoma in sicer tako, da zmanjšujemo odmerek za 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli) na dan, dokler ni dnevni odmerek zmanjšan na 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli). Nato zmanjšujemo odmerek za 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) na dan (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Izločanje pramipeksola je odvisno od delovanja ledvic. Za začetek zdravljenja je priporočljivo naslednje odmerjanje:

Pri bolnikih z očistkom kreatinina nad 50 ml/min ni potrebno zmanjšati dnevnega odmerka.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 20 in 50 ml/min začetni dnevni odmerek pramipeksola razdelimo na dva odmerka. Začnemo z dajanjem 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) dvakrat dnevno (0,176 mg h pramipeksola/0,25 mg soli na dan).

Bolnikom z očistkom kreatinina, manjšim od 20 ml/min, damo dnevni odmerek pramipeksola v enkratnem odmerku, pri čemer začnemo z dajanjem 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) dnevno.

Če se delovanje ledvic med vzdrževalnim zdravljenjem poslabša, dnevni odmerek pramipeksola zmanjšamo za enak odstotek, kot je upadel očistek kreatinina. Če na primer očistek kreatinina upade za 30 %, tudi dnevni odmerek pramipeksola zmanjšamo za 30 %. Dnevni odmerek lahko razdelimo v dva ločena odmerka, če je očistek kreatinina med 20 in 50 ml/min, oziroma ga damo v enkratnem odmerku, če je očistek kreatinina manjši kot 20 ml/min.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z odpovedjo jeter verjetno ni potrebna, ker se približno 90 % absorbirane zdravilne učinkovine izloči skozi ledvice. Vendar pa potencialnega vpliva jetrne insuficience na farmakokinetiko zdravila pramipeksol niso raziskovali.

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba pramipeksola pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri predpisovanju pramipeksola bolnikom s Parkinsonovo boleznijo in okvaro ledvic je priporočljivo zmanjšano odmerjanje, opisano v poglavju 4.2.1.

Halucinacije so znane kot neželeni učinek zdravljenja z agonisti dopamina in levodopo.

Bolnikom moramo povedati, da lahko pride do halucinacij (večinoma vidnih).

Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki jemljejo zdravilo v kombinaciji z levodopo, se lahko med začetnim stopnjevanjem odmerka pramipeksola pojavijo diskinezije. Če se te pojavijo, zmanjšamo odmerek levodope.

Pramipeksol povezujejo z zaspanostjo in nenadnimi epizodami spanja, zlasti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. O nenadnih epizodah spanja med dnevnimi dejavnostmi, ki se pri nekaterih bolnikih pojavijo, ne da bi se jih zavedali ali brez opozorilnih znakov, ne poročajo pogosto. Bolnike je treba nanje opozoriti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem s pramipeksolom pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

Bolniki, pri katerih se je že pojavila zaspanost in/ali nenadna epizoda spanja, ne smejo voziti ali upravljati strojev. Poleg tega je treba pri njih presoditi o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Zaradi možnih aditivnih učinkov je treba bolnikom svetovati, naj bodo previdni, če jemljejo hkrati s pramipeksolom še druga zdravila s sedativnim učinkom ali uživajo alkohol (glejte poglavje 4.7 in poglavje 4.8).

Bolniki in negovalci morajo vedeti, da se lahko pojavijo vedenjske spremembe (npr. patološko hazardiranje, povečan libido in hiperseksualnost). Razmisliti je potrebno o zmanjšanju odmerka ali postopni ukinitvi zdravila.

Bolnike s psihotičnimi motnjami zdravimo z agonisti dopamina le, kadar potencialna korist opravičuje tveganje.

Sočasni uporabi antipsihotičnih zdravil in pramipeksola se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Priporočljivi so oftalmološki pregledi v rednih presledkih ali če se pojavijo motnje vida.

V primeru hudih srčnožilnih bolezni moramo biti previdni. Priporočljivo je spremljanje

krvnega tlaka, zlasti na začetku zdravljenja, ker je z dopaminergičnim zdravljenjem povezano splošno tveganje za posturalno hipotenzijo.

Pri nagli prekinitvi zdravljenja z agonisti dopamina so poročali o pojavu simptomov, ki kažejo na nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pramipeksol se veže na plazemske proteine v zelo majhni meri (<20 %) in pri človeku je opažena le manjša biotransformacija. Zato so interakcije z drugimi zdravili, ki bi vplivale na vezavo na plazemske proteine ali na izločanje z biotransformacijo, malo verjetne. Čeprav interakcij z antiholinergiki niso raziskovali, je možnost le-teh majhna, ker se antiholinergiki izločajo v glavnem z biotransformacijo. Farmakokinetičnih interakcij s selegilinom in levodopo ni.

Cimetidin je zmanjšal ledvični očistek pramipeksola za približno 34 %, verjetno z inhibicijo kationskega sekretornega transportnega sistema v ledvičnih tubulih. Zato so z zdravili, ki to aktivno ledvično pot izločanja zavirajo ali se po njej izločajo, npr. s cimetidinom in amantadinom, možne interakcije s pramipeksolom, katerih posledica je zmanjšan očistek enega ali obeh zdravil. Kadar dajemo navedena zdravila sočasno s pramipeksolom, moramo razmisliti o zmanjšanju odmerka pramipeksola.

Če pramipeksol dajemo skupaj z levodopo in povečujemo njegov odmerek, je priporočljivo zmanjšati odmerek levodope, medtem ko naj ostanejo odmerki drugih antiparkinsonikov enaki.

Zaradi možnih aditivnih učinkov svetujemo bolnikom previdnost pri jemanju drugih sedativnih zdravil ali alkohola v kombinaciji s pramipeksolom.

Sočasni uporabi antipsihotičnih zdravil in pramipeksola se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Učinka na nosečnost in dojenje pri človeku niso raziskovali. Pramipeksol ni bil teratogen pri podganah in kuncih, vendar je bil embriotoksičen pri podganah v odmerkih, toksičnih za samico (glejte poglavje 5.3). Pramipeksol uporabljamo med nosečnostjo le, če je nujno potrebno, t.j. če pričakovane koristi opravičujejo možno tveganje za plod.

Ker zdravljenje s pramipeksolom zavira izločanje prolaktina pri človeku, je pričakovana inhibicija dojenja.

Izločanja pramipeksola v materino mleko pri ženskah niso raziskovali. Pri podganah je bila koncentracija radioaktivnega markerja iz zdravilne učinkovine večja v mleku kot v plazmi. Ker ni podatkov za človeka, pramipeksola med dojenjem ne uporabljamo. Če pa se njegovi uporabi ne moremo izogniti, moramo dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pramipeksol ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pojavijo se lahko halucinacije ali zaspanost.

Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0.125 mg tablets

Module 1 - Section 3.1 SPC

Bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem s pramipeksolom pojavlja zaspanost in/ali imajo nenadne epizode spanja, je treba naročiti, naj ne vozijo in naj se ne ukvarjajo z dejavnostmi, pri katerih se zaradi zmanjšane budnosti poveča nevarnost hudih poškodb ali smrti (npr. pri upravljanju strojev), dokler ponavljajoče se epizode nenadnega spanja in zaspanost ne minejo (glejte še poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Pričakovani neželeni učinki med zdravljenjem s pramipeksolom so: nenavadno vedenje, nenavadne sanje, stanje zmedenosti, zaprtost, omotica, blodnje, diskinezije, utrujenost, halucinacije, glavobol, hiperkinezija, hipotenzija, povečano hranjenje (kompulzivno prenažanje, hiperfagija), nespečnost, motnje libida, navzea, periferni edem, paranoja, patološko hazardiranje, hiperseksualnost in druge oblike nenormalnega vedenja, zaspanost, nenadne epizode spanja, povečanje telesne mase.

Analiza zbranih s placebom nadzorovanih preskušanj, ki je zajela 1923 bolnikov, zdravljenih s pramipeksolom, in 1354 bolnikov, ki so prejeli placebo, je pokazala, da so o neželenih učinkih pogosto poročali v obeh skupinah. V skupini s pramipeksolom je o vsaj enem neželenem učinku poročalo 63 %, v skupini s placebom pa 52 % bolnikov.

Preglednici 1 in 2 kažeta pogostnost neželenih učinkov v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki v preglednicah, o katerih so poročali, so dogodki, ki so se pojavili pri vsaj 0,1 % bolnikov, zdravljenih s pramipeksolom, in o katerih so poročali pomembno pogosteje pri bolnikih, ki so jemali pramipeksol, kot pri tistih, ki so jemali placebo, ali pa je bil dogodek ocenjen kot klinično pomemben. Pogosti neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni, običajno so se pojavljali v zgodnjem obdobju zdravljenja in večina jih je izginila, četudi so bolniki zdravljenje nadaljevali.

Preglednica 1: Zelo pogosti neželeni učinki ($\geq 1/10$)

Organski sistem	Neželeni učinek	Pramipeksol N= 1923 (%)
Bolezni živčevja	omotica	15,5
	diskinezija	12,9
Bolezni prebavil	navzea	17,2
Žilne bolezni	hipotenzija	12,6

Preglednica 2: Pogosti neželeni učinki ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Organski sistem	Neželeni učinek	Pramipeksol N= 1923 (%)
Psihiatrične motnje	nenormalne sanje	3,5
	zmedenost	3,0
	halucinacije	6,6
	nespečnost	8,2

Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0.125 mg tablets

Module 1 - Section 3.1 SPC

Bolezni živčevja	zaspanost	8,6
	glavobol	6,5
Bolezni prebavil	zaprtje	5,5
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	6,1
	periferni edem	1,9

Pramipeksol povezujejo z zaspanostjo (8,6 %), občasno tudi s preveliko zaspanostjo čez dan in epizodami nenadnega spanca (0,1 %). Glejte tudi poglavje 4.4.

Pramipeksol lahko povzroči motnje libida (povečanje (0,1 %) ali zmanjšanje (0,4 %)).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z dopaminskimi agonisti, tudi s pramipeksolom, zaradi Parkinsonove bolezni, so poročali o znakih patološkega hazardiranja, povečanem libidu in hiperseksualnosti, ki so po ukinitvi zdravljenja običajno prenehali

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 5\%$) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in so bili med zdravljenjem s pramipeksolom pogostejši kot med jemanjem placeba, so bili slabost, diskinezija, hipotenzija, omotica, zaspanost, nespečnost, zaprtje, vizualne halucinacije, glavobol in utrujenost. Pogostnost zaspanosti se poveča pri odmerkih nad 1,5 mg na dan (glejte poglavje 4.2). Pogostejši neželeni učinki v kombinaciji z levodopo so bile diskinezije. Na začetku zdravljenja se lahko pojavi hipotenzija, zlasti če prehitro povečujemo odmerek pramipeksola.

4.9 Preveliko odmerjanje

Z močno prevelikimi odmerki ni kliničnih izkušenj. Pričakovani neželeni učinki bi morali biti povezani s farmakodinamskimi lastnostmi agonistov dopamina, vključno z navzeo, bruhanjem, hiperkinezijo, halucinacijami, agitacijo in hipotenzijo. Ni uveljavljenega antidota za preveliko odmerjanje agonistov dopamina. Če so prisotni znaki stimulacije osrednjega živčnega sistema, je lahko indiciran nevroleptik. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lahko, poleg izpiranja želodca, dajanja intravenskih tekočin, dajanja aktivnega oglja in spremljanja elektrokardiograma, zahteva tudi splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: agonisti dopamina, oznaka ATC: N04BC05.

Pramipeksol je agonist dopamina, ki se visoko selektivno in specifično veže na podskupino dopaminskih receptorjev D₂, med katerimi ima preferenčno afiniteto za receptorje D₃, in ima polno intrinzično aktivnost.

Pramipeksol ublaži motorične motnje pri Parkinsonovi bolezni s stimulacijo receptorjev za dopamin v striatumu. Poskusi na živalih so pokazali, da pramipeksol zavira sintezo, sproščanje in hitrost obračanja ('turnover') dopamina.

Pri prostovoljnih so opazili znižanje prolaktina, odvisno od odmerka.

Klinična preskušanja pri Parkinsonovi bolezni

Pramipeksol ublaži znake in simptome idiopatske Parkinsonove bolezni. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bilo vključenih približno 2100 bolnikov v stadijih I-IV po Hoehnovi in Yahrju. Od teh jih je bilo približno 900 v bolj napredovalih stadijih in so sočasno prejemali levodopo ter so imeli motorične zaplete.

Pri bolnikih z zgodnjo in napredovalo Parkinsonovo boleznijo je bila učinkovitost pramipeksola v kontroliranih kliničnih preskušanjih vzdrževana približno šest mesecev. V odprtih nadaljevalnih preskušanjih, ki so trajala več kot tri leta, ni bilo znakov upadanja učinkovitosti. V kontroliranem, dvojno slepem, 2 leti trajajočem kliničnem preskušanju je začetno zdravljenje s pramipeksolom pomembno odložilo nastop motoričnih zapletov in zmanjšalo njihovo pojavljanje v primerjavi z začetnim zdravljenjem z levodopo. Ta odlog motoričnih zapletov pri pramipeksolu je treba pretehtati glede na večje izboljšanje motorične funkcije pri levodopi (izmerjeno s srednjo spremembo na lestvici UPDRS- *Unified Parkinson Disease Rating Scale*). Skupna pogostnost halucinacij in zaspanosti je bila na splošno večja v fazi povečevanja odmerka v skupini, ki je prejemala pramipeksol. V vzdrževalni fazi pa med zdraviloma ni bilo značilne razlike. Naštete izsledke je treba upoštevati ob uvajanju zdravljenja s pramipeksolom pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pramipeksol se po peroralnem jemanju hitro in popolnoma absorbira. Absolutna biološka uporabnost je več kot 90 %, do največjih plazemskih koncentracij pa pride po 1 do 3 urah. Sočasno jemanje s hrano stopnje absorpcije pramipeksola ne zmanjša, vendar pa se zmanjša hitrost absorpcije. Pramipeksol kaže linearno kinetiko in majhno variabilnost plazemskih koncentracij med bolniki.

Pri človeku je vezava pramipeksola na beljakovine zelo majhna ($\leq 20\%$), volumen porazdelitve pa je velik (400 l). Pri podganah so opazili visoke koncentracije v možganskih tkivih (približno 8-krat večje kot v plazmi).

Pramipeksol se pri človeku presnavlja le v manjši meri.

Pramipeksol se izloči v glavnem nespremenjen skozi ledvice. Približno 90 % odmerka, označenega s ^{14}C , se izloči skozi ledvice, medtem ko v blatu najdemo manj kot 2 % odmerka. Skupni očistek pramipeksola je približno 500 ml/min, ledvični očistek pa je približno 400 ml/min. Razpolovni čas ($t_{1/2}$) izločanja variira od 8 ur pri mladih do 12 ur pri starejših ljudeh.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti po večkratnih odmerkih so pokazale, da pramipeksol kaže funkcionalne učinke, večinoma na osrednji živčni sistem in ženski reproduktivni sistem, ki so verjetno posledica povečanega farmakodinamskega učinka pramipeksola.

Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0.125 mg tablets

Module 1 - Section 3.1 SPC

Pri mini prašičih so opazili znižanja diastoličnega in sistoličnega tlaka ter srčnega utripa, pri opicah pa težnjo k hipotenzivnem učinku.

Potencialne učinke pramipeksola na razmnoževanje so raziskovali pri podganah in kuncih. Pramipeksol ni bil teratogen pri podganah ali kuncih, vendar pa je bil pri podganah, v odmerkih, toksičnih za samico, embriotoksičen. Zaradi izbire živalskih vrst in omejenih raziskovanih parametrov neželeni učinki pramipeksola na nosečnost in plodnost samcev niso bili v celoti pojasnjeni.

Pramipeksol ni bil genotoksičen. V raziskavi kancerogenosti so samci podgan razvili hiperplazijo Leydigovih celic in adenome, kar so razložili z dejstvom, da pramipeksol zavira sintezo prolaktina. Ta ugotovitev ni klinično pomembna za ljudi. Ista študija je tudi pokazala, da je bil pramipeksol v odmerkih 2 mg/kg (soli) ali več povezan z degeneracijo mrežnice pri albino podganah. Zadnje ugotovitve niso opazili niti pri pigmentiranih podganah niti v 2-letni raziskavi kancerogenosti pri albino miših ali katerikoli drugi raziskovani vrsti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
povidon K 29/32
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

oPA/Al/PVC:Al pretisni omot: 2 leti
PVC/PE/PVDC/Al pretisni omot: 18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

oPA/Al/PVC:Al pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
PVC/PE/PVDC/Al pretisni omot: Shranjujte pri temperaturi do 30°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

oPA/Al/PVC:Al pretisni omot ali PVC/PE/PVDC/Al pretisni omot, ki vsebuje 10, 20, 28, 30, 50, 90, 98 ali 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0.125 mg tablets

Module 1 - Section 3.1 SPC

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

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

5363-I-1747/09 (0,088 mg – 30 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10-11-2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21-11-2008