

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cardosin Retard 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg doksazosina (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete s podaljšanim sproščanjem

Bele, okrogle bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako "DL".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- esencialna hipertenzija
- simptomatsko zdravljenje benigne hiperplazije prostate

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Največji priporočeni odmerek je 8 mg doksazosina enkrat na dan.

Esencialna hipertenzija:

Odrasli: Običajno 4 mg doksazosina enkrat na dan. Če je treba, je odmerek mogoče povečati do 8 mg doksazosina enkrat na dan.

Da je dosežen optimalen učinek, lahko traja do 4 tedne.

Zdravilo Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem je mogoče uporabljati kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugim zdravilom, npr. tiazidnim diuretikom, zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcem kalcijevih kanalčkov ali zaviralcem ACE.

Simptomatsko zdravljenje benigne hiperplazije prostate:

Odrasli: Običajno 4 mg doksazosina enkrat na dan. Če je treba, je odmerek mogoče povečati do 8 mg doksazosina enkrat na dan.

Zdravilo Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem je mogoče uporabljati tako pri hipertenzivnih kot pri normotenzivnih bolnikih z benigno hiperplazijo prostate (BPH), kajti sprememba krvnega tlaka pri normotenzivnih bolnikih je klinično nepomembna. Pri hipertenzivnih bolnikih zdravilo zdravi obe bolezni hkrati.

Starejši: Odmerjanje je enako kot za odrasle.

Bolniki z okvaro ledvic: Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je mogoče uporabiti običajen

odmerek. Farmakokinetika zdravila se pri teh bolnikih namreč ne spremeni, prav tako tudi ni znakov, da bi doksazosin poslabšal obstoječo okvaro ledvic.

Bolniki z okvaro jeter: Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je treba doksazosin uporabljati posebej previdno. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni, zato uporaba doksazosina pri njih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost zdravila Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih ni bila dokazana.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem lahko bolniki vzamejo s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele in z zadostno količino tekočine. Tablet s podaljšanim sproščanjem se ne sme gristi, lomiti ali drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Doksazosin je kontraindiciran pri:

- bolnikih z znano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino, druge kinazoline (npr. prazosin, terazosin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- bolnikih z anamnezo ortostatske hipotenzije
- bolnikih z benigno hiperplazijo prostate in sočasno kongestijo zgornjih sečil, kronično okužbo sečil ali kamni v mehurju
- bolnikih z anamnezo zapore prebavil, zapore požiralnika ali kakršnokoli stopnjo zmanjšanja premera svetline prebavil (pri bolnikih, ki jemljejo samo tablete s podaljšanim sproščanjem)
- bolnicah med obdobjem dojenja (samo za indikacijo hipertenzije, glejte poglavje 4.6)
- bolnikih s hipotenzijo (samo za indikacijo benigne hiperplazije prostate)

Doksazosin je kot monoterapija kontraindiciran pri bolnikih z benigno hiperplazijo prostate, ki povzroča prepolnjenje mehurja ("overflow bladder"), anurijo, ali napredujočo insuficienco ledvic.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Doksazosin ni primeren za prvostopenjsko zdravljenje esencialne hipertenzije. Kot monoterapija se lahko uporabi pri bolnikih, ki se niso odzvali na druga zdravila ali imajo kontraindikacije zanje. Sicer mora biti uporaba omejena na drugo- ali tretjestopenjsko zdravljenje v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi.

Informacije, ki jih je treba dati bolniku: Bolnikom je treba naročiti, naj tablete doksazosina zaužijejo cele. Tablet ne smejo gristi, lomiti ali drobiti.

V nekaterih oblikah s podaljšanim sproščanjem je učinkovina obdana z inertno prevleko, ki se ne absorbira in je izdelana tako, da uravnava sproščanje zdravila skozi daljše obdobje. Po prehodu skozi prebavila se prazna ovojnica tablete izloči. Bolnikom je treba povedati, naj jih ne skrbi, če v blatu občasno opazijo ostanke, ki spominjajo na tableto.

Nenormalno kratek čas prehoda skozi prebavila (npr. po kirurški resekciji) lahko povzroči nepopolno absorpcijo. Glede na dolg razpolovni čas doksazosina je klinični pomen tega nejasen.

Uvedba zdravljenja: Zaradi alfa-zaviralnih lastnosti doksazosina se bolnikom lahko pojavi posturalna hipotenzija, ki se kaže z omotico in šibkostjo, ali redko z izgubo zavesti (sinkopo), zlasti na začetku zdravljenja. Zato je dobra medicinska praksa, da se med uvajanjem zdravljenja kontrolira krvni tlak in se tako zmanjša možnost za posturalne učinke. Bolnika je treba opozoriti, naj se izogiba okoliščinam, v katerih bi morebitna omotica ali šibkosti med uvedbo zdravljenja z doksazosinom lahko povzročili

poškodbo.

Priapizem

Po prihodu zdravila na trg so poročali o podaljšani erekciji in priapizmu v povezavi z uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa-1, vključno z doksazosinom. Če se priapizma ne zdravi takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in trajne izgube potence. Bolnik mora zato poiskati nujno medicinsko pomoč.

Uporaba pri bolnikih z akutnimi srčnimi stanji: Tako kot pri vseh drugih vazodilatacijskih antihipertenzivih je dobra medicinska praksa previdnost v primeru uporabe doksazosina pri bolnikih z naslednjimi akutnimi srčnimi stanji:

- pljučnim edemom zaradi aortne ali mitralne stenoze
- srčnim popuščanjem ob velikem minutnem volumnu
- desnostranskim srčnim popuščanjem zaradi pljučne embolije ali perikardialnega izliva
- levostranskim srčnim popuščanjem z nizkim polnilnim tlakom.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter: Kot vsa zdravila, ki se povsem presnovijo v jetrih, je treba tudi doksazosin posebej previdno uporabljati pri bolnikih z znaki okvarjenega delovanja jeter. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni, zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Uporaba z zaviralci PDE-5: Sočasna uporaba doksazosina z zaviralci fosfodiesteraze 5 (npr. sildenafilom, tadalafilom ali vardenafilom) zahteva previdnost, kajti eden in drugi deluje vazodilatacijsko in lahko nekaterim bolnikom povzročijo simptomatsko hipotenzijo. Da bi zmanjšali tveganje za ortostatsko hipotenzijo, je zdravljenje z zaviralci fosfodiesteraze 5 priporočljivo začeti le v primeru, ko je bolnik med zdravljenjem z zaviralcem adrenergičnih receptorjev alfa hemodinamsko stabiliziran. Poleg tega je zdravljenje z zaviralcem fosfodiesteraze 5 priporočljivo začeti z najmanjšim možnim odmerkom in upoštevati 6-urni presledek od uporabe doksazosina. Študij z oblikami doksazosina s podaljšanim sproščanjem niso izvedli.

Uporaba pri bolnikih z operacijo katarakte: Med operacijo katarakte so pri nekaterih bolnikih, ki so trenutno ali predhodno dobivali tamsulozin, opazili medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (ki je različica sindroma majhne zenice). Posamezni primeri so bili opisani tudi z drugimi zaviralci alfa-1 in ni mogoče izključiti, da gre za učinek skupine. Medoperacijski sindrom ohlapne šarenice lahko med operacijo katarakte poveča postopkovne zaplete. Zato mora biti oftalmolog, ki operira bolnika, pred operacijo seznanjen s trenutno ali predhodno uporabo zaviralcev alfa-1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zaviralcev fosfodiesteraze-5 (npr. sildenafil, tadalafil ali vardenafil) z doksazosinom lahko nekaterim bolnikom povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Študije z oblikami doksazosina s podaljšanim sproščanjem niso bile izvedene.

Večina (98 %) doksazosina v plazmi je vezanega na beljakovine. Podatki za človeško plazmo *in vitro* kažejo, da doksazosin ne vpliva na vezavo digoksina, varfarina, fenitoina ali indometacina na beljakovine.

Konvencionalni doksazosin so v klinični praksi brez kakšnih neželenih medsebojnih delovanj uporabljali skupaj s tiazidnimi diuretiki, furosemidom, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, antibiotiki, peroralnimi antidiabetiki, urikozuriki in antikoagulansi. Toda podatkov formalnih študij medsebojnega delovanja zdravil ni.

Doksazosin okrepi učinek drugih zaviralcev alfa in drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

V odprtem, randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanjem pri 22 zdravih moških prostovoljcih je uporaba enkratnega odmerka 1 mg doksazosina na 1. dan štiridnevne sheme

peroralnega cimetidina (400 mg dvakrat na dan) povečala povprečno AUC doksazosina za 10 %, brez statistično značilnih sprememb povprečne C_{max} in povprečnega razpolovnega časa doksazosina. Desetodstotno povečanje povprečne AUC doksazosina s cimetidinom je znotraj interindividualne variabilnosti (27 %) povprečne AUC doksazosina s placebom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za indikacijo "hipertenzija":

Ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah ni bilo in tako varnost doksazosina med nosečnostjo ni ugotovljena. Zato naj bi med nosečnostjo doksazosin uporabili le, če možne koristi odtehtajo tveganje. Testiranje na živalih ni pokazalo teratogenih učinkov, so pa pri živalih ob velikih odmerkih ugotovili zmanjšano preživetje plodov (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Druga možnost je, da mati neha dojit, če je potrebno zdravljenje z doksazosinom (glejte poglavje 5.3).

Doksazosin je kontraindiciran med obdobjem dojenja, ker se zdravilo kopiči v mleku doječih podgan in ker ni informacij o izločanju zdravila v mleko doječih žensk.

Za indikacijo "benigna hiperplazija prostate":

Ta navedba smiselno ni potrebna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Sposobnost za dejavnosti, kakršni sta upravljanje vozil in upravljanje strojev, se lahko poslabša, zlasti na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z zdravilom Cardosin Retard so opazali in poročali o naslednjih neželenih učinkih, z naslednjimi pogostnostmi : 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 neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	okužbe dihal, okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	levkopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	alergijska reakcija na zdravilo
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	neješčnost, protin, povečan apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	anksioznost, depresija, nespečnost
	Zelo redki	agitiranost, živčnost
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica, glavobol, zaspanost
	Občasni	cerebrovaskularni infarkt, hipestezija, sinkopa, tremor
	Zelo redki	posturalna omotica, parestezije

Očesne bolezni	Zelo redki	zamegljen vid
	Neznana	medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (glejte poglavje 4.4)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vrtočlavica
	Občasni	tinitus
Srčne bolezni	Pogosti	palpitacije, tahikardija
	Občasni	angina pectoris, miokardni infarkt
	Zelo redki	bradikardija, motnje srčnega ritma
Žilne bolezni	Pogosti	hipotenzija, posturalna hipotenzija
	Zelo redki	zardevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	bronhitis, kašelj, dispneja, rinitis
	Občasni	epistaksa
	Zelo redki	bronhospazem
Bolezni prebavil	Pogosti	bolečine v trebuhu, dispepsija, suhost ust, navzea
	Občasni	zaprtje, driska, flatulenca, bruhanje, gastroenteritis
	Neznana	motnje okušanja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	nenormalni testi jetrne funkcije
	Zelo redki	holestaza, hepatitis, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	srbenje
	Občasni	izpuščaj na koži
	Zelo redki	alopecija, purpura, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	bolečine v hrbtu, mialgija
	Občasni	artralgija
	Zelo redki	mišični krči, šibkost mišic
Bolezni sečil	Pogosti	cistitis, inkontinenca urina
	Občasni	dizurija, hematurija, pogoste mikcije
	Zelo redki	mikcijske motnje, nikturija, poliurija, večja diureza
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	impotenca
	Zelo redki	ginekomastija, priapizem
	Neznana	retrogradna ejakulacija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	astenija, bolečina v prsih, gripi podobni simptomi, periferni edemi
	Občasni	Bolečina, edem obraza
	Zelo redki	utrujenost, splošno slabo počutje
Preiskave	Občasni	povečanje telesne mase

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Če preveliko odmerjanje povzroči hipotenzijo, je treba bolnika takoj poleči z glavo navzdol. V posameznih primerih je treba uporabiti še druge podporne ukrepe, če se zdijo primerni. Ker je doksazosin v veliki meri vezan na beljakovine, dializa ni indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa.
Oznaka ATC: C02CA04

Hipertenzija:

Uporaba zdravila Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem pri hipertenzivnih bolnikih klinično pomembno zniža krvni tlak, ker zmanjša sistemski žilni upor. Domnevno je ta učinek posledica selektivnega zavrtja adrenergičnih receptorjev alfa-1 v žilah. Z odmerjanjem enkrat na dan se klinično pomembno znižanje krvnega tlaka ohrani ves dan in je prisotno 24 ur po odmerku. Večina bolnikov je urejena z začetnim odmerkom 4 mg zdravila Cardosin Retard. Pri bolnikih s hipertenzijo so med zdravljenjem z zdravilom Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem ugotovili podobno znižanje krvnega tlaka sede in stoje.

Bolnike, ki zaradi hipertenzije dobivajo tablete doksazosina s takojšnjim sproščanjem, je mogoče prevesti na zdravilo Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem ter jim odmerek povečati, kot je potrebno, ob hkratni ohranitvi učinka in prenašanja.

Med dolgotrajnim zdravljenjem z doksazosinom niso opazili privajanja (habituacije). Redko so med dolgotrajnim zdravljenjem opazili povečanje aktivnosti renina v plazmi in tahikardijo.

Doksazosin ugodno vpliva na lipide v krvi in pomembno poveča razmerje HDL/celotni holesterol (približno 4 do 13 % izhodiščne vrednosti) ter pomembno zmanjša koncentracijo celotnih gliceridov in celotnega holesterola. Klinični pomen teh ugotovitev še ni znan.

Dokazano je, da zdravljenje z doksazosinom povzroči nazadovanje hipertrofije levega prekata, zavre agregacijo trombocitov in poveča kapaciteto tkivnega aktivatorja plazminogena. Klinični pomen teh ugotovitev je še negotov. Poleg tega doksazosin izboljša občutljivost za insulin pri bolnikih z zmanjšano občutljivostjo za insulin, toda tudi klinični pomen te ugotovitve je še negotov.

Dokazano je, da doksazosin nima neželenih učinkov na presnovo in je primeren za zdravljenje bolnikov, ki imajo hkrati astmo, sladkorno bolezen, disfunkcijo levega prekata ali protin.

Hiperplazija prostate:

Uporaba zdravila Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s hiperplazijo prostate bistveno izboljša urokinamiko in simptome, ker selektivno blokira alfa-adrenergične receptorje v mišični stromi in kapsuli prostate ter vratu mehurja. Večina bolnikov s hiperplazijo prostate je urejena z začetnim odmerkom.

Dokazano je, da doksazosin učinkovito blokira podvrsto alfa-adrenergičnih receptorjev 1A, ki predstavljajo več kot 70 % adrenergične podvrste v prostati.

Pri normotenzivnih bolnikih z benigno hiperplazijo prostate (BPH) zdravilo Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem v celotnem priporočenem razponu odmerkov le malo vpliva na krvni tlak ali nanj sploh ne vpliva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se doksazosin iz zdravila Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem dobro absorbira in postopoma doseže največjo koncentracijo v krvi od 6 do 8 ur po uporabi. Največja koncentracija v plazmi je približno tretjina tiste, ki je dosežena z enakim odmerkom tablet doksazosina s takojšnjim sproščanjem. Najmanjša koncentracija po 24 urah pa je podobna. Farmakokinetične lastnosti doksazosina v zdravilu Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem zagotavljajo majhno variabilnost koncentracije v plazmi. Razmerje med največjo in najmanjšo koncentracijo za zdravilo Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem je manj kot pol tistega pri tabletah doksazosina s takojšnjim sproščanjem.

V stanju dinamičnega ravnovesja je relativna biološka uporabnost doksazosina iz zdravila Cardosin Retard tablete s podaljšanim sproščanjem v primerjavi z obliko s takojšnjim sproščanjem 54 % med uporabo odmerka 4 mg in 59 % med uporabo odmerka 8 mg.

Porazdelitev:

Približno 98 % doksazosina v plazmi je vezanega na beljakovine.

Biotransformacija:

Doksazosin se v veliki meri presnovi in < 5 % se ga izloči v nespremenjeni obliki. Presnova doksazosina poteka predvsem z O-demetilacijo in hidroksilacijo.

Odstranjevanje:

Odstranjevanje iz plazme je dvofazno; terminalni eliminacijski razpolovni čas je 22 ur, kar je podlaga za odmerjanje enkrat na dan.

Starejši:

Farmakokinetične študije doksazosina pri starejših bolnikih niso pokazale pomembnih razlik v primerjavi z mlajšimi bolniki.

Okvara ledvic:

Farmakokinetične študije z doksazosinom pri bolnikih z okvaro ledvic niso pokazale pomembnih razlik v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter:

Na voljo je le malo podatkov o bolnikih z okvaro jeter in o vplivih zdravil, ki učinkujejo na presnovo v jetih (npr. cimetidin). V klinični študiji 12 preiskovancev z zmerno okvaro jeter je enkratni odmerek doksazosina povzročil povečanje AUC za 43 % in zmanjšanje peroralnega očistka za približno 40 %. V primeru uporabe doksazosina pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Opravljene so bile študije pri brejih kunkah in podganah z dnevnimi odmerki, s katerimi je bila dosežena koncentracija v plazmi, ki je bila 4-krat oz. 10-krat tolikšna (C_{max} oz. AUC) kot izpostavljenost pri človeku. Te študije niso pokazale škodljivih vplivov na plod. Odmerna shema 82 mg/kg/dan (8-kratnik izpostavljenosti pri človeku) je bila povezana z zmanjšanim preživetjem plodov.

Študije pri doječih podganah, ki so dobile en peroralen odmerek radioaktivnega doksazosina, so pokazale kopičenje v materinem mleku z največjo koncentracijo, ki je bila približno 20-krat večja kot koncentracija v materini plazmi. Po peroralni uporabi označenega doksazosina so pri brejih podganah ugotovili prehajanje radioaktivnosti skozi placentno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

polietilenoksid
mikrokristalna celuloza
povidon K 29-32
butilhidroksitoluen (E321)
vse-rac- α -tokoferol
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

Obloga tablete:

metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1:1, 30 odstotna disperzija
silicijev dioksid, koloidni brezvodni
makrogol 1300-1600
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija

Velikosti pakiranja: 10, 28, 30, 50, 90, 98 in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 78
IS-220 Hafnarfjörður
Islandija

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

H/10/00343/001-007

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

Datum prve odobritve: 22.01.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 03.04.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.11.2016