

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Cardide SR 1,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1,5 mg indapamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:  
118,86 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Bela, bikonveksna, okrogla tableta z vtisnjenim znakom »1.5« na eni strani in gladko površino na drugi strani

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Peroralna uporaba.

Ena tableta na 24 ur, najbolje zjutraj, ki jo mora bolnik pogoltniti celo z vodo in je ne sme žvečiti. Pri večjih odmerkih se antihipertenzivno delovanje indapamida ne poveča, poveča pa se saluretični učinek.

#### Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Pri hudi ledvični odpovedi (očistek kreatinina pod 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano. Tiazidni in njim sorodni diuretiki so povsem učinkoviti le pri normalnem ali minimalno okvarjenem delovanju ledvic.

#### Starejše osebe (glejte poglavje 4.4)

Pri starejših bolnikih je pri določanju kreatinina v serumu potrebno upoštevati starost, telesno maso in spol. Starejše bolnike lahko zdravimo z indapamidom le pri normalnem ali minimalno okvarjenem delovanju ledvic.

#### Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je zdravljenje kontraindicirano.

#### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Cardide SR tablete s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva, in sicer zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na indapamid, druge sulfonamide ali katero koli pomožno snov.
- Huda ledvična odpoved.
- Jetrna encefalopatija ali huda okvara delovanja jeter.
- Hipokaliemija.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Posebna opozorila

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter lahko tiazidnim sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov. V takšnem primeru mora bolnik takoj prenehati z jemanjem diuretika.

#### *Fotosenzitivnost:*

Pri tiazidnih in njim sorodnim diuretikih so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, je priporočljivo zdravljenje prekiniti. Če je ocenjeno, da je ponovna uvedba diuretika potrebna, je priporočljivo izpostavljen dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi UV žarki tipa A (UVA).

#### *Pomožne snovi:*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Posebni previdnostni ukrepi

##### - **Ravnovesje vode in elektrolitov:**

###### • *Natrij v plazmi:*

Vrednost natrija v plazmi je potrebno izmeriti pred začetkom zdravljenja in kasneje v rednih presledkih. Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Znižanje vrednosti natrija v plazmi je sprva lahko asimptomatično, zato je nujno redno spremljanje, ki mora biti še pogostejše pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

###### • *Kalij v plazmi:*

Izguba kalija s hipokaliemijo predstavlja največje tveganje pri jemanju tiazidnih in sorodnih diuretikov. Tveganje za pojav hipokaliemije (< 3,4 mmol/l) je potrebno preprečiti pri določenih rizičnih skupinah, kot so starejši bolniki, podhranjeni in/ali tisti, ki jemljejo več zdravil hkrati, bolniki s cirozo z edemi in ascitesom ter bolniki s boleznijo koronarnih arterij in bolniki s srčnim popuščanjem. Pri teh bolnikih hipokaliemija poveča kardiotoksičnost pripravkov digitalisa in tveganje za pojav aritmij.

Povečano tveganje je prisotno tudi pri posameznikih z dolgim intervalom QT, če je motnja prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija in bradikardija sta torej dejavnika nagnjenosti k hudim aritmijam, zlasti k potencialno smrtnim *torsades de pointes*.

Pri vseh naštetih primerih je potrebno pri bolnikih pogosteje meriti kalij v plazmi. Prvo meritev kalija v plazmi je potrebno pridobiti v prvem tednu po začetku zdravljenja.

Če je zaznana hipokaliemija, jo je potrebno odpraviti.

###### • *Kalcij v plazmi:*

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno povečanje ravni kalcija v plazmi. Očitna hiperkalcemija lahko nastane zaradi še neodkrita hiperparatiroidizma.

Pred pregledom delovanja obščitničnih žlez je potrebno zdravljenje prekiniti.

- **Glukoza v krvi:**

Merjenje glukoze v krvi je pomembno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zlasti ob prisotnosti hipokaliemije.

- **Sečna kislina:**

Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

- **Delovanje ledvic in diuretiki:**

Tiazidni in sorodni diuretiki so povsem učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali samo minimalno okvarjeno delovanje ledvic (vrednost kreatinina v plazmi pod 25 mg/l, torej 220 µmol/l pri odrasli osebi). Pri starejših bolnikih je potrebno navedene vrednosti kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol.

Diuretik na začetku zdravljenja zaradi izgube vode in natrija povzroči hipovolemijo, ki zmanjšuje glomerulno filtracijo. To lahko vodi do povečane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi. To prehodno okvarjeno delovanje ledvic nima posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, lahko pa poslabša že obstoječe okvarjeno delovanje ledvic.

- **Športniki:**

Športnike je potrebno opozoriti na dejstvo, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven rezultat dopinških testov.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Nepriporočljive kombinacije:

##### **Litij:**

Povečanje koncentracije litija v plazmi z znaki prevelikega odmerjanja, kot pri prehrani brez soli (zmanjšanje izločanja litija z urinom). Če pa je jemanje diuretika potrebno, je potrebno pozorno spremljati vrednosti litija v plazmi in prilagoditi odmere.

##### Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi:

##### **Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes:**

- antiaritmiki skupine Ia (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki skupine III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki: fenotiazini (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
- benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
- butirofenoni (droperidol, haloperidol),
- druga zdravila: bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin,
- pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin intravensko;

Povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij, zlasti *torsades de pointes* (hipokaliemija je dejavnik tveganja).

Pred uvedbo teh kombinacij je potrebno izmeriti vrednost kalija in odpraviti morebitno hipokaliemijo. Potrebno je klinično spremljanje, meritve elektrolitov v plazmi in elektrokardiogram.

*Potrebno je predpisovati zdravila, ki nimajo te pomanjkljivosti, da povzročajo torsades de pointes pri bolnikih s hipokaliemijo.*

##### **Nesteroidna protivnetna zdravila (sistemska uporaba), s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, salicilna kislina v velikih odmerkih (≥ 3 g/dan):**

Možnost zmanjšanja antihipertenzivnega učinka indapamida.

Tveganje za pojav akutnega ledvičnega popuščenja pri dehidriranih bolnikih (zmanjšana glomerulna filtracija). Bolnika je potrebno hidrirati, na začetku zdravljenja pa spremljati delovanje ledvic.

#### **Zaviralci angiotenzinske konvertaze:**

Tveganje za pojav nenadne hipotenzije in/ali akutnega ledvičnega popuščenja ob uvedbi zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze pri bolnikih z obstoječim pomanjkanjem natrija (zlasti pri bolnikih s stenozo ledvične arterije).

*Pri bolnikih s hipertenzijo*, pri katerih je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo pomanjkanje natrija, je potrebno:

- ali prekiniti zdravljenje z diuretikom 3 dni pred začetkom zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze in, če je potrebno, ponovno uvesti diuretik, ki ne zadržuje kalija,
- ali predpisati zaviralec angiotenzinske konvertaze v majhnih začetnih odmerkih in jih postopno povečevati;

*Pri bolnikih z zastojnim srčnim popuščanjem* je potrebno začeti z zelo majhnim odmerkom zaviralca angiotenzinske konvertaze, morda po zmanjšanju odmerka sočasno danega diuretika, ki ne zadržuje kalija.

*Pri vseh bolnikih* je potrebno spremljati delovanje ledvic (vrednost kreatinina v plazmi) v prvih tednih zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze.

#### **Druga zdravila, ki povzročajo hipokaliemijo: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemska uporaba), tetrakosaktid, stimulantna odvajala:**

Povečano tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka).

Potrebno je spremljanje vrednosti kalija v plazmi in jo popraviti, če je potrebno. Zlasti je potrebno biti pozoren na to pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s pripravki digitalisa. Potrebno je uporabiti nestimulantna odvajala.

#### **Baklofen:**

Povečan antihipertenzivni učinek.

Bolnika je potrebno hidrirati, na začetku zdravljenja pa spremljati delovanje ledvic.

#### **Pripravki digitalisa:**

Hipokaliemija, ki poveča nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa.

Potrebno je spremljati vrednosti kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagoditi zdravljenje, če je potrebno.

Kombinacije, ki jih je potrebno upoštevati:

#### **Diuretiki, ki zadržujejo kalij (amilorid, spironolakton, triamteren):**

Čeprav so smiselne kombinacije koristne za nekatere bolnike, lahko vseeno prihaja do hipokaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo) ali hiperkaliemije. Potrebno je spremljati vrednosti kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagoditi zdravljenje, če je potrebno.

#### **Metformin:**

Povečanje tveganje za laktacidozo, izzvano z metforminom, zaradi možnosti funkcionalne odpovedi ledvic, povezane z jemanjem diuretikov, še zlasti diuretikov Henlejeve zanke. Metformina ne smete uporabljati, ko vrednost kreatinina v plazmi preseže 15 mg/l (135 µmol/l) pri moških in 12 mg/l (110 µmol/l) pri ženskah.

#### **Jodirana kontrastna sredstva:**

Pri dehidriranih bolnikih, ki je posledica jemanja diuretikov, je tveganje za pojav akutnee ledvične odpovedi povečano, zlasti ob velikih odmerkih jodiranih kontrastnih sredstev.

Potrebna je rehidracija pred dajanjem jodiranih spojin.

**Imipraminu sorodni antidepressivi, nevroleptiki:**

Povečanje antihipertenzivnega učinka in povečanje tveganja za ortostatsko hipotenzijo (seštevanje učinka).

**Kalcij (soli):**

Tveganje za pojav hiperkalcemije zaradi zmanjšanega izločanja kalcija z urinom.

**Ciklosporin, takrolimus:**

Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina v plazmi brez kakršnekoli spremembe vrednosti ciklosporina v krvnem obtoku, tudi ob odsotnosti vode/pomanjkanju natrija.

**Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemska pot):**

Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje vode in natrija v telesu zaradi kortikosteroidov).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

**Nosečnost**

Splošno pravilo je, da se je potrebno izogibati uporabi diuretikov pri nosečnicah in se jih nikoli ne sme uporabljati za zdravljenje fizioloških edemov v času nosečnosti. Diuretiki lahko povzročijo fetoplacentalno ishemijo, s tveganjem za motnje rasti plodu.

**Dojenje:**

Dojenje ni priporočljivo (indapamid se izloča v materino mleko).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Indapamid ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Indapamid ne vpliva na budnost, toda v posameznih primerih se lahko pojavijo različne reakcije na znižanje krvnega tlaka, zlasti na začetku zdravljenja ali ob dodajanju drugega antihipertenziva. Posledično se lahko pri bolniku zmanjša sposobnost vožnje motornih vozil in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih reakcij na klinične ali laboratorijske parametre je odvisna od odmerka. Tiazidnim sorodni diuretiki, vključno z indapamidom, lahko povzročijo naslednje neželene učinke, razvrščene po navedenih stopnjah pogostnosti:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

Zelo redki: trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija.

**Bolezni živčevja**

Redki: vrtoglavica, utrujenost, glavobol, parestezije.

**Srčne bolezni**

Zelo redki: aritmija, hipotenzija.

**Bolezni prebavil**

Občasni: bruhanje.

Redki: slabost, zaprtje, suha usta.

Zelo redki: pankreatitis.

**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

Zelo redki: motnje delovanja jeter.

Neznana: možnost pojava jetrne encefalopatije pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### **Bolezni kože in podkožja**

Preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam.

Pogosti: makulopapulozni izpuščaji

Občasni: purpura

Zelo redki: angionevrotični edem in/ali urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Steven-Johnsonov sindrom

Neznana: možno poslabšanje obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa.

Poročali so tudi o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.4).

### **Bolezni sečil**

Zelo redki: ledvična odpoved.

### **Preiskave**

V kliničnih preskušanjih so opazili hipokaliemijo (kalij v plazmi < 3,4 mmol/l) pri 10 % bolnikov, pri 4 % bolnikov pa je vrednost znašala < 3,2 mmol/l po 4- do 6-tedenskem zdravljenju. Po 12-tedenskem zdravljenju je bila srednja vrednost znižanja kalija v plazmi 0,23 mmol/l.

Zelo redki: hiperkalciemija.

Neznana:

Izguba kalija s hipokaliemijo, ki je še posebej resna pri določenih rizičnih skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Hiponatriemija s hipovolemijo, ki povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Povečanje koncentracij sečne kisline v plazmi in glukoze v krvi med zdravljenjem: primernost tovrstnih diuretikov je potrebno skrbno pretehtati pri bolnikih s protinom ali sladkorno boleznijo.

### **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 zastupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ugotovljeno je bilo, da indapamid ni toksičen v odmerkih do 40 mg, kar je 27-kratni terapevtski odmerek.

Znaki akutne zastupitve se pojavijo predvsem v obliki motnje ravnovesja vode in elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija). Klinično so to lahko slabost, bruhanje, hipotenzija, krči, vrtoglavica, dremavost, zmedenost, poliurija ali oligurija, lahko do anurije (zaradi hipovolemije).

Med začetne ukrepe sodi hitra eliminacija zaužite/zaužitih snovi z izpiranjem želodca in/ali dajanje aktivnega oglja. Temu naj sledi ponovna vzpostavitev ravnovesja vode in elektrolitov v specializiranem centru.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: sulfonamidi, enokomponentna zdravila.  
Oznaka ATC: C03BA11.

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolovim obročem, ki je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Deluje z zaviranjem reabsorpcije natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Poveča izločanje natrija in kloridov z urinom, v manjši meri pa tudi izločanje kalija ter magnezija ter tako poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Študije II. in III. faze z monoterapijo so pokazale antihipertenzivni učinek, ki je trajal 24 ur. Prisoten je bil pri odmerkih, kjer je bil diuretični učinek blag.

Antihipertenzivni učinek indapamida je povezan z izboljšanjem podajnosti arterij ter zmanjšanjem arteriolarnega in skupnega perifernega upora.

Indapamid zmanjša hipertrofijo levega prekata.

Pri tiazidnih in sorodnih diuretikih terapevtski učinek po določenem odmerku doseže plato, medtem ko se neželeni učinki še naprej povečujejo. Če je zdravljenje neučinkovito, se odmerka ne sme povečevati.

Raziskave so pokazale tudi, da pri bolnikih s hipertenzijo indapamid kratkoročno, srednjeročno in dolgoročno:

- ne moti presnove lipidov: trigliceridov, holesterola v lipoproteinih majhne gostote in holesterola v lipoproteinih velike gostote;
- ne moti presnove ogljikovih hidratov, niti pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Indapamid je na voljo v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, zasnovanih na sistemu matriksa, v katerem je zdravilna učinkovina razpršena v podporni snovi in omogoča podaljšano sproščanje indapamida.

### Absorpcija:

Sproščena frakcija indapamida se hitro in v celoti absorbira skozi prebavni trakt.

Zaužitje hrane blago poveča hitrost absorpcije, toda ne vpliva na količino zdravila, ki se absorbira.

Največja koncentracija v serumu po enkratnem odmerku je dosežena približno 12 ur po zaužitju zdravila. Večkratno jemanje zdravila zmanjša nihanje koncentracij v serumu med dvema odmerkoma. Obstajajo razlike med posameznimi bolniki.

### Porazdelitev:

Vezava indapamida na beljakovine v plazmi je 79 %.

Razpolovna doba eliminacije iz plazme je od 14 do 24 ur (srednja vrednost 18 ur).

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 7 dneh.

Večkratno jemanje zdravila ne vodi do kopičenja.

### Presnova:

Zdravilo se odstranjuje iz telesa predvsem z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

### Visoko rizične skupine bolnikov:

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem so farmakokinetični parametri nespremenjeni.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Največji odmerki, ki so bili peroralno uporabljeni pri različnih živalskih vrstah (40- do 8000-kratni terapevtski odmerek) so pokazali poslabšanje diuretičnih lastnosti indapamida. Poglavitni simptomi zastrupitve v študijah akutne toksičnosti indapamida, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno,

so bili povezani s farmakološkim delovanjem indapamida, se pravi z bradipnejo in periferno vazodilatacijo.

Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat, sušena z razprševanjem  
hipromeloza, Methocel K4M Premium  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete (Opadry II bela 33G28707):

hipromeloza 6cP (E464)  
titanov dioksid (E171)  
laktoza monohidrat  
makrogol 3000  
triacetin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PVdC – aluminijevi pretisni omoti. Na voljo je v naslednjih pakiranjih: po 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemska

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

Škatla z 20 tabletami: 5363-I-1406/13



Škatla s 30 tabletami: 5363-I-1407/13  
Škatla s 60 tabletami: 5363-I-1408/13  
Škatla z 90 tabletami: 5363-I-1409/13

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

Datum prve odobritve: 03.12.2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 02.09.2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.07 2013