

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ansilan® 5 mg trde kapsule

Ansilan® 10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg medazepama.

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg medazepama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

5 mg trda kapsula vsebuje 231,5 mg laktoze monohidrat, 0,09 mg amaranta (E123) in 0,298 mg tartrazina (E102).

10 mg trda kapsula vsebuje 226,5 mg laktoze monohidrat in 0,13 mg tartrazina (E102).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

5 mg trde kapsule so rdeče-rumene, napolnjene s svetlo rumenim praškom.

10 mg trde kapsule so modro-rumene, napolnjene s svetlo rumenim praškom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ansilan je namenjeno za:

- simptomatsko zdravljenje akutnih in kroničnih stanj anksioznosti, duševne napetosti in nemira, ki se pojavijo kot samostojne motnje ali spremljajo nekatere druge bolezni
- kratkotrajno zdravljenje nespečnosti, ko je zaželena tudi dnevna sedacija ali, ko je nespečnost povezana z anksioznostjo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje, pogostnost jemanja in trajanje zdravljenja je potrebno individualno prilagoditi bolniku.

Anksioznost

Zdravljenje naj bo čim krajše in odmerki čim manjši, vendar še učinkoviti.

Povprečen odmerek zdravila Ansilan za odrasle je dve kapsuli po 5 mg ali ena kapsula po 10 mg dvakrat do trikrat na dan.

V hujših primerih lahko damo bolniku na začetku do 6 kapsul po 10 mg na dan, vendar je treba bolnikovo stanje natančno spremljati.

Zdravljenje z zdravilom Ansilan naj bo omejeno na posamezne odmerke ali kratek čas – nekaj dni pri akutnih stanjih.

Pri kroničnih boleznih se zdravljenje prilagaja poteku bolezni, vendar običajno ne traja dlje kot 8 do 12 tednov. Vključen je tudi čas postopnega zmanjševanja odmerkov.

Kadar bolnik jemlje zdravilo Ansilan vsak dan dva tedna, mora zdravnik presoditi, ali je nadaljevanje zdravljenja še potrebno.

Nespečnost

Zdravljenje z zdravilom Ansilan naj bo kratkotrajno. Zdravljenje začnemo z najmanjšim še učinkovitim odmerkom.

Pri zdravljenju nespečnosti se uporablja 10 mg do 30 mg zdravila Ansilan pred spanjem. Zdravljenje nespečnosti naj bi trajalo nekaj dni in ne sme presegati dveh tednov, vključno s počasnim ukinjanjem zdravila znotraj štirih tednov. Če je potrebno daljše zdravljenje, je potrebna ponovna ocena stanja bolnika.

Odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov

Pri starejših bolnikih je potrebno odmerek zmanjšati za polovico.

Pri naslednjih skupinah bolnikov je potrebna uporaba manjših odmerkov, vendar ni specifičnih navodil:

- bolniki z jetrnimi boleznimi; pri tistih s hudimi jetrnimi okvarami pa se zdravilo ne uporablja
- bolniki z ledvičnimi boleznimi
- bolniki s cirkulatorno insuficienco ali aterosklerozo, prav tako tudi bolniki z respiratorno insuficienco in organskimi možganskimi motnjami oziroma spremembami.

Varnost in učinkovitost zdravila Ansilan pri otrocih in mladostnikih do 18. leta nista bili dokazani.

Način uporabe

Zdravilo Ansilan se jemlje peroralno.

Bolnik lahko zdravilo zaužije s hrano ali tudi samo. Kapsulo naj pogoltne celo s pol kozarca vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

Medazepama ne smemo uporabljati tudi pri bolnikih, ki so preobčutljivi za druge benzodiazepine.

Prav tako medazepama in drugih benzodiazepinov ne smemo uporabljati pri miasteniji gravis, pri ataksiji, pri bolnikih z dihalnimi težavami (sindrom apneje v

spanju, huda respiratorna insuficienca) in pri bolnikih s hudimi jetrnimi okvarami ter zlatenico.

Njegova uporaba je kontraindicirana pri bolnikih z akutnim glavkomom ozkega zakotja, s sindromom odvisnosti in pri akutni zastrupitvi z alkoholom ali zdravili, ki delujejo zaviralno na osrednji živčni sistem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toleranca

Učinkovitost zdravila pri zdravljenju nespečnosti se lahko zmanjša pri neprekinjeni uporabi več tednov.

Odvisnost

Pri zdravljenju z zdravilom Ansilan obstaja nevarnost fizične in psihične odvisnosti. Ta nevarnost se še zveča, če je odmerek večji in čas jemanja daljši. Nevarnost pojava odvisnosti je večja tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti že bili odvisni od alkohola ali drugih snovi, ki povzročajo odvisnost in bolnikih z motnjami osebnosti. Če se razvije fizična odvisnost, pride lahko ob nenadni prekinitvi zdravljenja do odtegnitvenih znakov. Bolnika je potrebno pred začetkom zdravljenja s temi informacijami seznaniti.

Znaki odtegnitvenega sindroma: glavobol, anksioznost, napetost, depresija, razdražljivost, nemir, zmedenost, nespečnost, agitacija, disforija, derealizacije, depersonalizacije, mialgija, omrtvičenje okončin, tremor, hiperrefleksija, nehoteni gibi, konvulzije, trebušni in mišični krči, preobčutljivost za svetlobo in hrup, slabost, bruhanje, driska, izguba apetita, potenje, halucinacije, delirij, palpitacije, tahikardija, panični napadi, vrtoglavica, kratkotrajna izguba spomina in hipertermija. Obstaja nevarnost pojava epileptičnih krčev, ki se z večjo verjetnostjo pojavljajo pri bolnikih, ki so že imeli podobne težave, ali pri tistih, ki se zdravijo še z drugimi zdravili, ki znižujejo prag vzdražnosti živčnih celic (npr. antidepressivi).

Povratna (rebound) nespečnost in anksioznost: po prekinitvi zdravljenja z benzodiazepini se lahko nespečnost izrazi v še hujši obliki kot pred zdravljenjem. Povratno nespečnost in anksioznost lahko spremljajo tudi razpoloženske spremembe, anksioznost ali motnje spanja in psihični nemir. Ker je verjetnost pojava povratne nespečnosti in anksioznosti večja po nenadnem prenehanju zdravljenja, se priporoča postopno zmanjševanje odmerka zdravila.

Trajanje zdravljenja

Terapija naj traja čim krajši čas. Zdravljenje nespečnosti naj bi trajalo nekaj dni in ne sme presegati dveh tednov, vključno s postopnim odvajanjem znotraj štirih tednov. Zdravljenje anksioznosti naj ne traja dlje od 8 do 12 tednov, skupaj s časom postopnega zmanjševanja odmerkov. Če je potrebno daljše zdravljenje, je potrebna ponovna ocena stanja bolnika.

Bolnike je potrebno opozoriti, da bo zdravljenje trajalo kratek čas in da je potrebno zdravljenje z zdravilom Ansilan postopoma ukinjati. Prav tako jih je potrebno opozoriti na možnost pojava povratnih pojavov in razvoja odvisnosti.

V primeru, da zdravljenje spremenimo in namesto dolgo delujočih benzodiazepinov

predpišemo kratko delujoče, je potrebno bolnike opozoriti, da lahko ob tem pride do odtegnitvenih simptomov.

Amnezija

Pri uporabi benzodiazepinov se lahko pojavita prehodna anterogradna amnezija in motnje spominske funkcije. Ta učinek se običajno pojavi nekaj ur po zaužitju zdravila. Kadar se medazepam uporabi za zdravljenje nespečnosti, mora bolnik imeti zagotovljeno možnost nepretrganega spanca 7 do 8 ur.

Paradokсне in psihotične reakcije

Občasno se lahko pojavijo vznemirjenost, razdražljivost, agresivnost, bes, nočne more, psihotični simptomi (halucinacije, blodnje), nemir in motnje vedenja. V tem primeru je potrebno zdravljenje takoj prekiniti.

Najpogosteje se pojavijo pri otrocih in starejših bolnikih.

Posebne skupine bolnikov

Previdno ga uporabljamo pri bolnikih, ki so nagnjeni k zasvojenosti, pri tistih z zasvojenostjo v anamnezi pa medazepama ne smemo uporabljati.

Pri starejših ljudeh, bolnikih z jetrnimi in ledvičnimi boleznimi, cirkulatorno ali respiratorno insuficienco, aterosklerozo ali organskimi možganskimi motnjami oziroma spremembami je potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.2). Pri dolgotrajnem zdravljenju (če je le možno, se mu izognemo) se priporoča občasna kontrola krvne slike in jetrnega delovanja.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih do 18. leta ni priporočljiva.

Previdnost je potrebna tudi pri hkratni uporabi medazepama in litija, nevroleptikov, antidepresivov, analgetikov, uspaval, antihistaminikov in drugih zaviralcev osrednjega živčnega sistema, predvsem alkohola, saj se povečajo zaviralni učinki na ta sistem.

Benzodiazepini niso priporočljivi za primarno zdravljenje psihotičnih obolenj.

Za zdravljenje depresije ali z depresijo povezane anksioznosti se ne sme uporabljati samo benzodiazepinov, saj lahko pri takih bolnikih izzovejo samomor.

Zdravilo Ansilan 5 mg vsebuje barvili amarant (E123) in tartrazin (E102), ki lahko povzročita alergični tip reakcij, vključno z astmo. Alergijske reakcije so pogostejše pri ljudeh, ki so preobčutljivi za acetilsalicilno kislino.

Zdravilo Ansilan 10 mg vsebuje barvilo tartrazin (E102), ki lahko povzroči alergični tip reakcij, vključno z astmo. Alergijske reakcije so pogostejše pri ljudeh, ki so preobčutljivi za acetilsalicilno kislino.

Zdravilo Ansilan vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze in malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sedativni učinek se lahko okrepi, če medazepam uporabljamo skupaj z zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje (antipsihotiki, anksiolitiki, antidepresivi, narkotični analgetiki, hipnotiki, nekateri antihistaminiki, antikonvulzivi in anestetiki). To je včasih mogoče izkoristiti tako, da zmanjšamo odmerek drugega psihotropnega zdravila.

Med sočasno uporabo medazepama z narkotičnimi analgetiki se lahko evforično razpoloženje še okrepi, to pa zveča psihično zasvojenost.

Bolniki, ki jemljejo medazepam ali katerokoli drugo psihotropno zdravilo, ne smejo piti alkoholnih pijač, saj ni mogoče predvideti, kako bodo v takem primeru reagirali.

Pri hkratni uporabi medazepama se zmanjša plazemska koncentracija karbamazepina.

Nekatera zdravila, npr. antidepresivi, nekateri antibiotiki, cimetidin, propranolol, lahko povečajo učinke zdravila Ansilan, ker zmanjšujejo presnavljanje in izločanje medazepama.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti uporabe med nosečnostjo niso ugotovili. Dolgotrajna uporaba med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči fizično odvisnost in odtegnitveni sindrom. Uporaba benzodiazepinov pred porodom lahko povzroči hipotermijo, hipotonijo, depresijo dihanja in težave pri sesanju pri novorojenčkih. Ženske v rodni dobi je potrebno opozoriti, naj se v primeru možnosti zanositve posvetujejo s svojim zdravnikom o prenehanju zdravljenja. Teratogenih učinkov med zdravljenjem z medazepamom niso opazili.

Zdravilo Ansilan uporabljamo samo v nujnih primerih, ko je pričakovana korist zdravljenja večja od morebitnega tveganja.

Dojenje

Medazepam se izloča v materino mleko, zato naj matere med zdravljenjem ne dojijo. Pri otrocih doječih mater, ki se zdravijo z benzodiazepini, se lahko pojavijo oteženo dihanje, bradikardija, in sedacija.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ima, zlasti pri sočasnem uživanju alkohola, pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Sedacija, amnezija, zmanjšana osredotočenost in prizadeto delovanje mišic lahko zmanjšajo psihofizično sposobnost za upravljanje vozil in strojev ali opravljanje drugih nevarnih del. Če je obdobje spanja prekratko, se lahko verjetnost, da bi prišlo do zmanjšane budnosti, še poveča (glejte tudi poglavje 4.5)

4.8 Neželene učinki

Če se pojavijo neželeni učinki, je to pogosteje na začetku zdravljenja in v odvisnosti od odmerka. Kasneje med zdravljenjem pri kontinuirani uporabi oziroma ob zmanjševanju odmerka praviloma izzvenijo.

Evalvacija neželenih učinkov temelji na naslednjih podatkih o pogostnosti:

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 ($< 1/10,000$)

Neznana pogostnost (ne da se določiti iz razpoložljivih podatkov)

Opaženi so bili naslednji neželeni učinki:

Psihiatrične motnje

Pogosti: zaspanost, sedacija, letargija, zmedenost

Neznana pogostnost: pojavijo se lahko paradokсне reakcije, kot so razdražljivost, agresivnost, anksioznost, samomorilne misli, motnje spanja, pogosteje pri otrocih in starejših bolnikih (zdravljenje je v takih primerih treba prekiniti)

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, motnje spomina, podaljšanje reakcijskega časa

Neznana pogostnost: težave v govoru (dizartrija), gibanju ali hoji (po dolgotrajnem uživanju odmerkov, predvsem večjih)

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: vrtoglavica

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišična oslabeledost

Neznana pogostnost: pojavijo se lahko paradokсне reakcije, kot so mišični krči, pogosteje pri otrocih in starejših bolnikih (zdravljenje je v takih primerih potrebno prekiniti)

Bolezni prebavil

Neznana pogostnost: prebavne težave, in sicer navzea, zaprtje in izjemoma driska

Preiskave

Neznana pogostnost: zvišana plazemska raven jetrnih encimov

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana pogostnost: zlatenica

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: motnje vida, tudi nistagmus ter meglen in dvojni vid (predvsem pri večjih odmerkih)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Neznana pogostnost: pri bolnikih, ki že imajo motnje dihanja (obstrukcija dihalnih poti) in organske možganske motnje, se lahko pojavijo znaki depresije dihanja

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: motnje menstruacijskega ciklusa, spremembe spolne sle, ginekomastija

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivostne reakcije

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Kadar se medazepam uporablja za zdravljenje nespečnosti, je mogoče pričakovati pojav sedacije tudi čez dan.

Amnezija

Benzoadezapini lahko sprožijo nastanek anterogradne amnezije. Tveganje se poveča pri zdravljenju z večjimi odmerki. Amnestični učinki lahko spremljajo motnje vedenja (glejte poglavje 4.4).

Depresija

Pri osebah z latentno depresijo lahko benzodiazepini sprožijo bolezen.

Odvisnost

Jemanje benzodiazepinov tudi v terapevtskih odmerkih lahko vodi v nastanek fizične odvisnosti. Ob nenadnem prenehanju dolgotrajnega zdravljenja se lahko pojavijo znaki odtegnitvenega sindroma: motnje spanja, anksioznost, napetost, agitacija, nočne more ali notranji nemir. Med odtegnitvene znake spadajo še delirij, tremor, potenje in povečana nevarnost za konvulzije in psihozo. Dolgotrajna uporaba lahko povzroči rebound fenomene in razvoj tolerance (glejte poglavje 4.4.).

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

Preveliki odmerki lahko povzročijo predvsem motnje zavesti, hipotenzijo, hiporefleksijo in plitvo dihanje, v hujših primerih tudi komo in zastoj dihanja.

Če je bolnik zaužil več kapsul naenkrat, so potrebni izpiranje želodca, adsorpcija na aktivno oglje in skrben nadzor osnovnih življenjskih funkcij. Protistrup je flumazenil, specifični antagonist benzodiazepinskih receptorjev. Upoštevati moramo, da je njegov učinek krajši kot učinek medazepama. Pri zasvojenih bolnikih lahko flumazenil izzove abstinenčno krizo.

Priporočeni začetni odmerek flumazenila je 0,3 mg intravensko. Če v 60 sekundah ne

dosežemo želenega učinka, lahko ponavljamo odmerke po 0,1 mg, dokler se bolnik ne prebudi, oziroma največ do 2 mg. Enake odmerke damo tudi, če se po prebujanju ponovno pojavijo motnje zavesti. V takih primerih lahko damo tudi intravensko infuzijo – 0,1 do 0,4 mg flumazenila na uro, odvisno od stopnje budnosti, ki jo želimo doseči.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Anksiolitiki, benzodiazepini

ATC-oznaka: N05BA03

Zdravilo Ansilan je psihotropno zdravilo iz skupine benzodiazepinov. Medazepam ima tako kot drugi benzodiazepini anksiolitičen, sedativno hipnotičen, mišično relaksanten in antikonvulzivni učinek. Kot vsi benzodiazepini deluje predvsem na limbični sistem (amigdalna jedra in hipotalamus), manj pa na neokorteks in retikulno formacijo v podaljšani hrbtenjači. To so tudi mesta porazdelitve benzodiazepinskih receptorjev.

Benzodiazepini povečajo inhibitorne učinke gama-aminomaslene kisline (GABA) s tem, ko se kot agonisti vežejo na te specifične benzodiazepinske receptorje v osrednjem živčnem sistemu in povzročajo pozitivne alosterične modulacije.

Ker se aktivirajo receptorji GABA_A, se izboljša pretočnost njihovih kloridnih kanalov ter stik med receptorjem GABA in kloridnim kanalom, učinkovitost GABA se poveča, vendar le do neke meje.

Noradrenergični, serotoninergični in dopaminergični sistem so pod inhibitornim vplivom GABA. Njihovo dejavnost lahko zavirajo benzodiazepini, odvisno od odmerkov.

Deluje na glavne čustvene motnje: tesnobo, nemir, napetost in nespečnost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- Absorpcija

Iz prebavil se hitro resorbira z biološko uporabnostjo od 49 do 76 %. Njegova koncentracija v krvi je največja od 1 do 2 uri po zaužitju.

- Porazdelitev

Skoraj ves resorbirani del se veže na serumske beljakovine in ne prodira v krvne celice.

- Biotransformacija in izločanje

V jetrih se hitro presnavlja v aktivne in neaktivne presnovke. Najpomembnejši so aktivni presnovki, saj jim pripisujejo terapevtsko učinkovitost medazepama.

Njegov razpolovni čas je kratek (2 uri) in se pomembno razlikuje od razpolovnega časa aktivnih presnovkov – diazepam in desmetildiazepam.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah akutne toksičnosti so ugotovili razmeroma majhno toksičnost medazepama. Pri podganah je bil LD₅₀ ob peroralnih odmerkih 900 mg/kg, pri

intravenskih odmerkih pa 91 mg/kg. Toksični učinki oziroma simptomi, ki so se pojavili, so somnolenca, mišična slabost in motnje dihanja. Podobno je bilo pri miših (peroralna LD₅₀ je bila 710 mg/kg) in kuncih (peroralna LD₅₀ je bila 530 mg/kg).

Študije in vitro so pokazale potencialno genotoksičnost diazepama ter sorodnih medazepama, midazolama in bromazepama.

Podatkov o morebitnem kancerogenem potencialu medazepama ni.

Medazepam ni imel neželenih učinkov na razmnoževanje pri kuncih. Prav tako ni pokazal teratogenega potenciala pri velikih odmerkih pri kuncih.

Multigeneracijske študije pri podganah, miših in kuncih, ki so dobivali terapevtske odmerke medazepama, niso pokazale teratogenih učinkov.

Kot ostali benzodiazepini medazepam prehaja v placento. Ker se medazepam pri ljudeh delno presnavlja tudi v diazepam, ta pa pri uporabi v prvem trimesečju nosečnosti povečuje nevarnost prirojenih nepravilnosti pri plodu, je potrebna previdnost (glej poglavje 4.6)

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ansilan 5 mg trde kapsule:

Vsebina kapsule:

- brezvodni koloidni silicijev dioksid
- laktoza monohidrat
- magnezijev stearat

Zunanji del kapsule:

- želatina
- amarant (E123)
- tartrazin (E102)
- titanov dioksid (E171)

Ansilan 10 mg trde kapsule:

Vsebina kapsule:

- brezvodni koloidni silicijev dioksid
- laktoza monohidrat
- magnezijev stearat

Zunanji del kapsule:

- želatina
- tartrazin (E102)
- titanov dioksid (E171)
- indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6a-151454

6.3 Rok uporabnosti

Ansilan 10 mg trde kapsule: 5 let

Ansilan 5 mg trde kapsule: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ansilan 5 mg trde kapsule:

pretisni omot (Alu folija in PVC folija), škatla s 30 trdimi kapsulami (3 x 10)

Ansilan 10 mg trde kapsule:

škatla s stekleničko (lito steklo hidrolitske odpornosti notranje površine III) in LDPE zamaškom z varnostnim obročem s 25 trdimi kapsulami

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba, d. d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

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

H/92/00200/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 10. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 11. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 11. 2016