

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Nolvadex 10 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg tamoksifena v obliki 15,2 mg tamoksifenijevega citrata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat. Ena tableta vsebuje 111 mg laktoze, kar ustreza 117 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele do umazano bele, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako 'NOLVADEX 10' na eni strani in brez oznake na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nolvadex je indicirano za zdravljenje raka dojke.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasle bolnice*

Priporočen odmerek tamoksifena je 20 mg. Z uporabo večjih odmerkov zdravila ni bilo dokazanih dodatnih koristi, kot so odložena ponovitev bolezni ali boljše preživetje. Očitnih dokazov, ki bi govorili v korist zdravljenju z dnevnimi odmerki 30 do 40 mg, ni na voljo, čeprav je bil večji odmerek uporabljen pri bolnicah z napredovalo boleznijo.

##### *Starostnice*

Enako odmerjanje zdravila Nolvadex se uporablja pri starostnicah z rakom dojke. To je lahko za nekatere edini način zdravljenja.

##### *Pediatrična populacija*

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Nolvadex pri otrocih ni priporočljiva (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

#### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Nolvadex se ne sme jemati med nosečnostjo. Bolnice pred menopavzo je treba pred začetkom zdravljenja raka dojke skrbno pregledati, da bi izključili nosečnost (glejte poglavje 4.6).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nekaterim ženskam z rakom dojke lahko med jemanjem zdravila Nolvadex pred menopavzo izostane menstruacija.

Pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Nolvadex, so zabeležili povečan pojav sprememb na endometriju, vključno s hiperplazijo, polipi in rakom ter sarkomom maternice (večinoma maligni mešani Mullerjev tumor). Mehanizem tega pojava ni znan, vendar domnevajo, da gre za posledico estrogena podobnega učinka zdravila Nolvadex. Bolnice, ki prejemajo ali so v preteklosti prejemale zdravilo Nolvadex in opažajo neobičajne ginekološke simptome, predvsem krvavitev iz nožnice, pri katerih se pojavi nepravilen menstrualni cikel, izcedek iz nožnice in simptomi, kot sta bolečina in pritisk v predelu medenice, je treba nemudoma pregledati.

V kliničnih preizkušanjih so po zdravljenju raka dojke s tamoksifenom poročali o pojavu nekaterih drugih primarnih tumorjev, ne samo raka endometrija ali raka v drugi dojki. Vzročne povezave med zdravljenjem in temi pojavi niso ugotovili, klinični pomen pridobljenih rezultatov pa ostaja nejasen.

V primeru odložene mikrokirurške rekonstrukcije dojke lahko zdravilo Nolvadex poveča tveganje za zaplete z mikrovaskularnim režnjem.

Iz literature je razvidno, da imajo bolniki, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2D6, v plazmi manjšo koncentracijo endoksifena, enega najpomembnejših aktivnih presnovkov tamoksifena (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo CYP2D6, lahko vodi do zmanjšanja koncentracije aktivnega presnovka endoksifena. Zato se je treba med zdravljenjem s tamoksifenom izogniti uporabi močnih zaviralcev CYP2D6 (npr. paroksetina, fluoksetina, kinidina, cinakalceta ali bupropiona), če je le mogoče (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Nolvadex so bili opisani hudi kožni neželeni učinki (SCARs - *severe cutaneous adverse reactions*), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni. Ob času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi kožnih reakcij in jih glede takšnih reakcij skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na pojav takšne reakcije, je treba zdravilo Nolvadex nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju (kot je ustrezno). Če se bolniku med uporabo zdravila Nolvadex pojavi resna reakcija, na primer SJS ali TEN, takšen bolnik ne sme nikoli več znova dobiti zdravila Nolvadex.

Pri bolnikih s hereditarnim angioedemom lahko tamoksifen izzove ali poslabša simptome angioedema.

##### Pediatrična populacija

V nenadzorovanem preizkušanju, kjer je 28 deklic starih od 2 do 10 let z McCune Albrightovim sindromom (MAS) prejemale 20 mg zdravila Nolvadex enkrat na dan do 12 mesecev, je bila po 6 mesečnem zdravljenju srednja vrednost volumna maternice povečana, na koncu enoletne študije pa je bila dvakrat večja. Glede na to, da so ti izsledki v skladu s farmakodinamičnimi lastnostmi tamoksifena, ni bila ugotovljena vzročna povezava (glejte poglavje 5.1).

##### Pomožne snovi

Zdravilo Nolvadex vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

##### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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

Če bolnice jemljejo zdravilo Nolvadex v kombinaciji z antitrombotiki kumarinskega tipa, se lahko pomembno poveča učinek antitrombotika. Med takšnim kombiniranim zdravljenjem moramo bolnice skrbno spremljati.

Kombinirano jemanje zdravila Nolvadex in citotoksičnih zdravil poveča tveganje tromboemboličnih zapletov (glejte poglavje 4.8).

Uporaba tamoksifena v kombinaciji z zaviralci aromataze kot adjuvantne terapije ni pokazala večje učinkovitosti v primerjavi z uporabo samega tamoksifena.

Ker se zdravilo Nolvadex presnavlja s citokromom P450 3A4, je potrebna previdnost pri kombiniranem jemanju zdravil, kot je rifampicin, ki ta encim inducira in s tem zniža vrednost tamoksifena. Klinični pomen tega zmanjšanja ni znan.

Poročila o farmakokinetičnih medsebojnih delovanjih z zaviralcem CYP2D6, ki kažejo na zmanjšanje nivoja učinkovitega presnovka tamoksifena v plazmi, 4-hidroksi-N-demethyltamoksifen (endoksifen), so bila zbrana v literaturi.

V literaturi je opisano farmakokinetično medsebojno delovanje z zaviralci CYP2D6; to je povzročilo 65-75 % zmanjšanje plazemske koncentracije endoksifena, ki je ena izmed aktivnih oblik zdravila. V nekaterih študijah so med sočasno uporabo nekaterih antidepresivov iz skupine selektivnih zaviralcev privzema serotonina (npr. paroksetina) ugotovili zmanjšanje učinkovitosti tamoksifena. Ker ni mogoče izključiti zmanjšanja učinka tamoksifena, se je treba sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. paroksetinom, fluoksetinom, kinidinom, cinakalcetom ali bupropionom) izogniti, če je le mogoče (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Zdravilo Nolvadex je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Obstaja nekaj poročil o spontanah splavih, prirojenih okvarah in odmrtnju ploda po jemanju zdravila Nolvadex, toda vzročna povezava med temi pojavi in jemanjem zdravila ni dokazana. Predklinični podatki o toksičnem vplivu na sposobnost razmnoževanja so podani v poglavju 5.3. Tamoksifen so prejemale le redke nosečnice. Po intrauterini uporabi tamoksifena pri mladih ženskah niso poročali o pojavu vaginalne adenoze, mezonefroma nožnice ali materničnega vratu.

Ženske je treba opozoriti, naj ne zanosijo med jemanjem zdravila Nolvadex in še devet mesecev po prenehanju zdravljenja. Če so spolno aktivne, naj za preprečitev zanositve uporabljajo nehormonsko kontracepcijsko sredstvo. Bolnice pred menopavzo je treba pred začetkom zdravljenja skrbno pregledati, da bi izključili nosečnost. Ženske je potrebno opozoriti na možnost tveganja za plod, če zanosijo med jemanjem zdravila Nolvadex ali devet mesecev po končanem zdravljenju.

##### Dojenje

Maloštevilni podatki kažejo, da se zdravilo Nolvadex in njegovi aktivni presnovki izločajo in sčasoma kopičijo v materinem mleku, zato njegova uporaba med dojenjem ni priporočljiva. Pri odločanju o tem, ali prekiniti dojenje ali jemanje zdravila Nolvadex, moramo upoštevati korist zdravljenja za mater.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Nolvadex najverjetneje ne vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa so pri uporabi zdravila Nolvadex poročali o pojavu utrujenosti, zato je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost, če ti simptomi vztrajajo.

#### **4.8 Neželene učinki**

Resnejše neželene učinke je mogoče omiliti z zmanjšanjem odmerka (vendar ne do manj kot 20 mg na dan), ne da bi pri tem izgubili nadzor nad boleznijo. Če neželeni učinki ne izginejo, je morda potrebna prekinitve zdravljenja.

Pri uporabi zdravila Nolvadex so poročali o naslednjih neželenih učinkih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti kot 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).

Če ni drugače opredeljeno, so naslednje kategorije pogostnosti izračunane na podlagi števila neželenih učinkov, zabeleženih v veliki študiji III. faze, 9366 žensk po menopavzi, ki so imele operabilnega raka dojke in so bile zdravljene 5 let. Pri tem ni bila upoštevana pogostnost v primerjalni terapevtski skupini (zdravljeni z anastrozolom) in tudi ne raziskovalčeva ocena o tem ali je bil učinek povezan z raziskovanim zdravilom.

<b>Organski sistemi</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)	pogosti	maternični miomi
	občasni	rak endometrija
	redki	maternični sarkomi (večinoma maligni mešani Mullerjevi tumorji) <sup>a</sup> , razplamtenje tumorja <sup>a</sup>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija
	občasni	trombocitopenija, levkopenija
	redki	nevtropenija <sup>a</sup> , agranulocitoza <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zastajanje tekočine
	občasni	hiperkalcemija (pri bolnikih s kostnimi metastazami)
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	depresija
Bolezni živčevja	pogosti	ishemični cerebrovaskularni dogodki, glavobol, omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami in disgevizijo)
	redki	optični nevritis
Očesne bolezni	pogosti	katarakte, retinopatija
	občasni	motnje vida
	redki	spremembe roženice, optična nevropatija <sup>a</sup>
Žilne bolezni	zelo pogosti	navali vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	bruhanje, driska, zaprtost
	občasni	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	spremembe jetrnih encimov, zamaščena jetra
	občasni	ciroza jeter
	redki	hepatitis, holestaza <sup>a</sup> , odpoved jeter <sup>a</sup> ,

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinek
		okvara jetrnih celic <sup>a</sup> , nekroza jeter <sup>a</sup>
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	kožni izpuščaj
	pogosti	alopecija
	redki	angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom <sup>a</sup> , kožni vaskulitis <sup>a</sup> , bulozni pemfigoid <sup>a</sup> , multiformni eritem <sup>a</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>a</sup>
	zelo redki	kožni eritematozni lupus <sup>b</sup>
	neznana	poslabšanje hereditarnega angioedema
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	krči v nogah,
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	krvavitev iz nožnice, izcedek iz nožnice
	pogosti	srbež vulve, spremembe endometrija (vključno s hiperplazijo in polipi)
	redki	endometrioza <sup>a</sup> , cistična povečanja jajčnika <sup>a</sup> , vaginalni polipi <sup>a</sup>
Prirojene in dedne genetske okvare	zelo redki	porphyria cutanea tardab
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost
Preiskave	pogosti	zvišani trigliceridi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zelo redki	preobčutljivost predhodno obsevanih predelov kože
Več izrazov po organskih sistemih	pogosti	trombembolični dogodki (vključno z globoko vensko trombozo, mikrovaskularno trombozo in pljučno embolijo)

<sup>a</sup> Ta neželeni učinek ni bil opisan v kraku s tamoksifenom (n = 3094) omenjene študije, bil pa je opisan v drugih preizkušanih ali iz drugih virov. Pogostnost je bila izračunana z uporabo zgornje meje 95 % intervala zaupanja za točkovno oceno (na podlagi 3/X, pri čemer X pomeni velikost celotnega vzorca, npr. 3094). Izračun je tako 3/3094, kar ustreza kategoriji pogostnosti "redki".

<sup>b</sup> Tega učinka niso opazili v drugih velikih kliničnih študijah. Pogostnost je bila izračunana z uporabo zgornje meje 95 % intervala zaupanja za točkovno oceno (na podlagi 3/X, pri čemer X pomeni velikost celotnega vzorca 13357 bolnikov v velikih kliničnih študijah). Izračun je tako 3/13357, kar ustreza kategoriji pogostnosti "zelo redki".

#### 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

Teoretično lahko po prevelikem odmerjanju zdravila Nolvadex pričakujemo močnejše že opisane farmakološke neželene učinke. Študije na živalih kažejo, da se lahko po ekstremnem predoziranju (100- do 200-kratnih priporočenih dnevni odmerkih) pojavijo estrogenski učinki.

Poročila zbrana v literaturi kažejo, da je pri uporabi zdravila Nolvadex v večkrat preseženem standardnem odmerku, prišlo do morebitnega podaljšanja QT intervala EKG-ja.

Za odpravljanje učinkov prevelikih odmerkov ni specifičnega antidota, zato je zdravljenje simptomatično.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Endokrino zdravljenje, hormonski antagonisti in sorodne učinkovine  
Oznaka ATC: L02BA01

Zdravilo Nolvadex (tamoksifen) je nesteroidno zdravilo na osnovi trifeniletilena s kompleksnim spektrom estrogenskih antagonističnih in agonistično podobnih farmakoloških učinkov v različnih tkivih. Pri bolnicah z rakom dojke deluje tamoksifen na ravni tumorja zlasti kot antiestrogen in preprečuje vezavo estrogena na estrogenski receptor. V kliničnih razmerah tamoksifen pri ženskah v pomenopavzi zmanjša krvne koncentracije skupnega holesterola in lipoproteinov majhne gostote za 10 do 20 %. Poročila poleg tega navajajo, da tamoksifen pri ženskah v pomenopavzi ohranja gostoto mineralov v kosteh.

Pojav polimorfizma pri CYP2D6 je morda povezan z variabilnostjo kliničnega odziva na tamoksifen, slaba presnova pa z zmanjšanim odzivom. Posledice teh ugotovitev glede zdravljenja bolnikov, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2D6, še niso povsem razjasnjene (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

#### Genotip CYP2D6

Razpoložljivi klinični podatki kažejo, da je lahko pri bolnikih, ki so homozigoti za nefunkcionalne alele CYP2D6, odziv na tamoksifen pri zdravljenju raka dojke manjši. Študije, ki so na voljo, so bile v glavnem izvedene pri ženskah po menopavzi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Pediatrična populacija

V nenadzorovanem preizkušanju je bila preučevana heterogena skupina 28 deklic starih od 2 do 10 let z McCune Albrightovim sindromom (MAS). Deklice so prejemale 20 mg zdravila enkrat na dan do 12 mesecev. Med bolnicami, ki so v obdobju pred preizkušanjem poročale o krvavitvi iz nožnice, je 62 % bolnic (13 od 21 bolnic) bilo v šestmesečnem obdobju brez krvavitev, medtem ko je 33 % bolnic (7 od 21 bolnic) poročalo o krvavitvi iz nožnice med preizkušanjem. Srednja vrednost volumna maternice se je po 6 mesecih povečala, na koncu enoletne študije pa je bila dvakrat večja. Glede na to, da so ti izsledki v skladu s farmakodinamičnimi lastnostmi tamoksifena, ni bila ugotovljena vzročna povezava (glejte poglavje 4.4). Dolgoročnih podatkov o varnosti uporabe zdravila Nolvadex pri otrocih ni na voljo. Dolgoročni učinek tamoksifena na rast, spolno dozorevanje in splošen razvoj ni bil posebej preučevan.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se tamoksifen hitro absorbira in doseže najvišjo serumsko koncentracijo v 4 do 7 urah. Uravnoteženo koncentracijo (približno 300 ng/ml) doseže po približno štirih tednih zdravljenja z odmerkom po 40 mg na dan.

V klinični študiji, kjer so dekleta stara od 2 do 10 let z McCune Albrightovim sindromom (MAS) prejemale 20 mg tamoksifena enkrat na dan do 12 mesecev, je bila ugotovljeno od starosti odvisno zmanjšanje očistka in povečanje izpostavljenosti (AUC). V primerjavi z odraslimi bolnicami so bile vrednosti pri dekletih večje do 50 %.

### Porazdelitev

Za učinkovino tamoksifen je značilna obsežna beljakovinska vezava na serumski albumin (< 99 %).

### Biotransformacija

Tamoksifen se presnavlja s hidroksilacijo, demetilacijo in konjugacijo, pri čemer nastaja več presnovkov, ki imajo podobne farmakološke lastnosti kot matična učinkovina, zato prispevajo k terapevtskemu učinku.

Tamoksifen se presnovi predvsem s CYP3A4 v N-dezmetil-tamoksifen, ta pa se nato preko CYP2D6 presnovi v drug aktivni presnovek, endoksifen. Pri bolnikih, ki nimajo encima CYP2D6, je koncentracija endoksifena približno 75 % manjša kot pri tistih z normalno aktivnostjo CYP2D6. Uporaba močnih zaviralcev CYP2D6 zmanjša koncentracijo endoksifena v obtoku v podobni meri.

### Izločanje

Izloča se v glavnem z blatom; razpolovna doba izločanja tamoksifena znaša približno 7 dni, razpolovna doba izločanja glavnega presnovka v obtoku N-demetil tamoksifena pa 14 dni.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vrsta testiranj mutagenosti *in vitro* ter *in vivo* ni pokazala mutagenega učinka tamoksifena. Nekatere raziskave *in vitro* in raziskave genotoksičnosti *in vivo* pri glodalcih navajajo genotoksične učinke tamoksifena. Dolgotrajne študije vsebujejo poročila o gonadnih tumorjih pri miših in tumorjih na jetrih pri podganah, ki so dobivale tamoksifen. Klinični pomen teh rezultatov ni znan.

Toksikološke raziskave o učinkih na razmnoževanje pri podganah, kuncih in opicah niso pokazale teratogenega delovanja.

V raziskavah na modelih razvoja reproduktivnih organov pri glodalcih so delovanje tamoksifena povezovali s spremembami, podobnimi tistim, ki jih povzročajo estradiol, etinilestradiol, klomifen in dietilstilbestrol (DES). Čeprav klinični pomen teh sprememb ni znan, so nekatere, zlasti vaginalna adenoza, podobne spremembam, ki se pojavljajo pri mladih ženskah po intrauterini uporabi DES, pri katerih je tveganje razvoja mezonefroma nožnice ali materničnega vratu v razmerju 1 proti 1000.

Tamoksifen je zdravilo z obsežnimi kliničnimi izkušnjami. Podatki, pomembni za zdravnika, ki zdravilo predpiše, so podani v poglavju 4.6.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro

premrežen natrijev karmelozat (E468)  
želatina

laktoza monohidrat  
magnezijev stearat (E470b)  
koruzni škrob

#### Obloga

makrogol 300  
hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

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

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Filmsko obložene tablete so pakirane v najlon/Al/PVC pretisne omote. Škatla s 30 tabletami v pretisnem omotu (3 x 10 tablet).

### **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**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/01123/001

## **9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 01.2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 04. 2022