

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Nitrolingual 0,4 mg/razpršek podjezično pršilo, raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek pršila (en razpršek) po 48 mg vsebuje 0,40 mg gliceriltrinitrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezično pršilo, raztopina

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina z aromatičnim vonjem.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- prekinitev napadov angine pectoris
- profilaktično tik pred telesnim naporom ali drugimi situacijami, za katere iz izkušenj vemo, da lahko sprožijo epizodično kardialno bolečino (profilaksa angine pectoris)
- akutni srčni infarkt
- akutno levostransko srčno popuščanje (akutna miokardna insuficienca z akutno okvaro delovanja levega prekata)
- koronarni spazmi, ki jih povzroča kateter med koronarno angiografijo

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Če simptomi po uporabi največjega priporočenega odmerka ne minejo, mora bolnik nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

*Odmerjanje*

*Pediatrična populacija*

O uporabi gliceriltrinitrata pri otrocih ni podatkov.

*Odrasli*

Če ni drugače predpisano, dajemo glede na resnost napada 0,4 mg do 0,8 mg gliceriltrinitrata (1 do 2 odmerka pršila) na začetku napada angine pectoris ali tik pred situacijo, ki lahko glede na izkušnje sproži napad angine pectoris.

Pri akutnem popuščanju levega prekata in akutnem miokardnem infarktu dajemo glede na resnost stanja 0,4 mg do 1,2 mg gliceriltrinitrata (1 do 3 odmerke pršila) ob stalnem spremljanju krvnega obtoka (sistolični krvni tlak nad 100 mm Hg). Če se bolnik na zdravilo ne odziva, lahko po 10 minutah odmerek ponovimo.

Za profilakso pred koronarno angiografijo dajemo 0,4 do 0,8 mg gliceriltrinitrata (1 do 2 odmerka pršila).

### *Starejši*

Uporabo nitratov pri starejših bolnikih lahko otežujeta hipotenzija in sinkopa. Bolnikom je treba svetovati, naj podjezični gliceriltrinitrat, če je le možno, jemljejo sede.

### *Posebne skupine bolnikov*

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter in tudi starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

### *Način uporabe*

Pred vsako uporabo je treba sneti zaščitno zaporko tako, da jo povlečemo navzgor. Da se bolnik seznaní z uporabo zdravila Nitrolingual pršilo in da povsem napolni odmerni predel pred prvo uporabo, mora najprej pritisniti na ventil in vsebino razprševati v zrak, dokler ne začne izhajati enakomerna količina tekočine (nastavek za iztekanje pršila močno pritisne do konca navzdol, nato ga sprosti). Ta postopek je potreben tudi takrat, ko pršila dlje časa ne uporablja. Sedaj lahko pršilo uporabi. Pred uporabo ga ni treba pretresti.

Med vnašanjem zdravila mora bolnik steklenico držati navpično, tako da je pršilna šoba obrnjena navzgor. Odprtino na pršilni šobi mora držati čim bližje ustom. Odprtina se z lahkoto otipa, zato lahko bolnik z otipom preveri pravilno lego vsebnika, kadar pršilo uporabi ponoči. Pršilo razpršuje v usta pod jezik, v presledkih po približno 30 sekund in medtem zadržuje dih. Zdravila ne sme inhalirati.

### *Posebna opozorila*

Skozi steklenico lahko bolnik spremlja količino vsebine. Pršilo je uporabno, dokler je dovajalna cevka s spodnjim koncem še potopljena v tekočino. Tako kot pri drugih razpršilih, vedno ostane na koncu na dnu še nekaj tekočine, ki se je ne da uporabiti.

## **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Nitrolingual pršilo se ne sme uporabljati pri bolnikih s/z:

- preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- akutno odpovedjo krvnega obtoka (šok, cirkulatorni kolaps, hipovolemični šok)
- hudo hipotenzijo (sistolnični krvni tlak pod 90 mm Hg)
- kardiogenim šokom, razen kadar z intraaortnim balonskim katetrom za vzpostavitev ritma ali z zdravili s pozitivnim inotropnim delovanjem zagotovimo dovolj velik končni diastolični tlak v levem prekatu
- angino, ki je posledica hipertrofične obstruktivne kardiomiopatije, ker lahko še poveča odtočno obstrukcijo
- morebitnim povišanjem intrakranialnega tlaka (npr. možganska krvavitev ali poškodba glave)
- hudo anemijo

Zaradi znatnega povečanja hipotenzivnega učinka in z njim povezanih hudih neželenih učinkov (npr. sinkopa, paradoksalna miokardna ishemija), se nekaterih zdravil (zaviralci fosfodiesteraze) za zdravljenje erektilne disfunkcije ali pljučne arterijske hipertenzije ne sme dodati že obstoječi terapiji z donorji dušikovega oksida (npr. zdravilo Nitrolingual pršilo).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Posebno skrben zdravniški nadzor je potreben pri:

- bolnikih s konstrikcijemskim perikarditisom, perikardialno tamponado
- akutnem miokardnem infarktu z majhnim polnilnim tlakom, izogibati se je treba znižanju sistoličnega krvnega tlaka pod 90 mm Hg
- stenozi aortne zaklopke in/ali hudi stenozi mitralne zaklopke
- nagnjenosti k nereguliranemu ortostatskemu krvnemu tlaku

Gliceriltrinitrat je treba pri bolnikih s cerebrovaskularno boleznijo uporabljati previdno, saj lahko

hipotenzija povzroči pojav simptomov.

Kot pri vseh pripravkih z gliceriltrinitratom, se je treba pri bolnikih z začetnim glavkomom izogibati uporabi zdravila Nitrolingual pršilo.

Zaradi škodljivih učinkov tahikardije in znižanega aortnega diastoličnega tlaka bi lahko teoretično uporaba gliceriltrinitrata, pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata, povezano s stenozo aorte, ogrozila oskrbo miokarda s krvjo,.

Podrobne hemodinamične študije pri majhnem številu bolnikov s stenozo aortnih zaklopk s sočasno pomembno koronarno boleznijo ali brez nje, niso pokazale nobenih neželenih učinkov po sublingvalnem dajanju gliceriltrinitrata v ležečem položaju.

Ne glede na to pa je, pri zdravljenju ambulantnih bolnikov z angino pectoris ter zmerno do hudo stenozo aortnih zaklopk, potrebna določena previdnost.

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na odmerek pršila.

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

Sočasno jemanje drugih vazodilatatorjev, antihipertenzivov, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalicijevih kanalčkov, diuretikov, nevroleptikov ali tricikličnih antidepresivov, pitje alkohola in sapropterina lahko povečajo antihipertenzivni učinek zdravila Nitrolingual pršilo.

N-acetilcistein lahko okrepi vazodilatatorni učinek gliceriltrinitrata.

Sočasna uporaba donorjev dušikovega oksida (npr. zdravilo Nitrolingual pršilo) in nekaterih zdravil (inhibitorji fosfodiesteraze) za zdravljenje erektilne disfunkcije ali pljučne arterijske hipertenzije poveča hipotenzivni učinek, zato je sočasna uporaba donorjev dušikovega oksida, npr. učinkovine zdravila Nitrolingual pršilo, in teh zdravil kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če bolnik, ki se zdravi s temi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije ali pljučne arterijske hipertenzije potrebuje hitro delujoči nitrat (npr. pri akutnem napadu angine pectoris), ga je treba skrbno spremljati.

Bolnikom, ki so se že zdravili z organskimi nitrati (npr. izosorbid dinitratom, izosorbid-5-mononitratom), je včasih treba povečati odmerek gliceriltrinitrata, da bi dosegli želeni učinek.

Pri sočasnem zdravljenju z dihidroergotaminom lahko zdravilo Nitrolingual pršilo poveča njegovo koncentracijo in s tem hipertenzivni učinek.

Sočasno zdravljenje s heparinom in gliceriltrinitratom oslabi učinek heparina.

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

##### *Plodnost*

Študije na živalih niso pokazale škodljivih vplivov na plodnost.

##### *Nosečnost*

Za gliceriltrinitrat ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

##### *Dojenje*

Ni znano, ali se gliceriltrinitrat in njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje/prekinitev dojenja bodisi za prenehanje/prekinitev zdravljenja z gliceriltrinitratom z upoštevanjem koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

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

Zdravilo Nitrolingual lahko ima tudi pri predpisani uporabi vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanje strojev. Do tega lahko pride zlasti na začetku zdravljenja, ob povečanju odmerka, pri spremembi zdravila ali kadar se zdravilo uporablja sočasno z alkoholom.

#### 4.8 Neželeni učinki

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po padajočem vrstnem redu glede na pogostnost pojavljanja:

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	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

##### Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, zaspanost

Občasni: sinkopa

Zelo redki: cerebralna ishemija

##### Srčne bolezni

Pogosti: tahikardija

Občasni: izrazitejši simptomi angine pektoris, bradikardija

##### Preiskave

Pogosti: padec krvnega tlaka

##### Žilne bolezni

Občasni: ortostatska hipotenzija, rdečica obraza, kardiovaskularni kolaps

##### Bolezni prebavil

Občasni: navzea, bruhanje

neznana: otekanje jezika<sup>\*)</sup>

##### Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivost

##### Bolezni kože in podkožja

Občasni: alergijski dermatitis<sup>\*)</sup>

Zelo redki: ekxfoliativni dermatitis

##### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: motnje dihanja

##### Psihiatrične motnje

Zelo redki: nemir

##### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija

<sup>\*)</sup> Simptomi, ki so znani v povezavi s preobčutljivostnimi reakcijami.

Na začetku zdravljenja se zelo pogosto pojavljajo glavoboli, ki jih povzročajo nitrati, ki pa med

nadaljevanjem zdravljenja običajno minejo.

Pogosto so pri prvi uporabi gliceriltrinitrata ali ob povečanju odmerka zasledili padec krvnega tlaka in/ali ortostatsko hipotenzijo. Ob padcu krvnega tlaka se lahko refleksno poveča srčna frekvenca, astenija, zaspanost in omotica.

Občasno se lahko pri velikem padcu krvnega tlaka okrepijo simptomi angine pektoris (paradokсна reakcija na nitrate).

Občasno so zasledili stanja kolapsa, včasih s spremljajočo srčno disritmijo z nižjim pulzom (bradikardna aritmija) in sinkopo (nenadna izguba zavesti).

Občasno se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, ki se kažejo kot npr. alergijski dermatitis ali v posameznih primerih, kot otekanje jezika.

Opisan je razvoj tolerance in pojav navzkrižne tolerance do drugih nitro spojin.

Da bi se izognili zmanjševanju ali izgubi učinka, se je treba izogibati dolgotrajnim velikim odmerkom zdravila.

Opomba: Med uporabo gliceriltrinitrata se lahko pojavi prehodna hipoksemija kot posledica relativne ponovne porazdelitve pretoka krvi v hipoventilirane alveolarne predele, ki lahko pri bolnikih z boleznijo venčnih žil povzroči ishemijo.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi prevelikega odmerjanja

Pojavi se lahko padec krvnega tlaka z ortostatskimi motnjami regulacije, refleksna tahikardija in glavoboli, oslabelost, omotica, somnolenca, rdečica obraza, navzea, bruhanje in driska.

Pričakovani učinki pri velikih odmerkih so methemoglobinemija, cianoza, dispneja in tahipneja, ki so posledica nastanka nitritnih ionov med presnovo gliceriltrinitrata.

Pri zelo velikih odmerkih se lahko poveča intrakranialni tlak s cerebralni simptomi.

Pri dolgotrajnem prevelikem odmerjanju so izmerili povečano raven methemoglobina, vendar je klinični pomen tega pojava sporen.

### Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba oceniti bolnikovo klinično stanje, vključno z vitalnimi

znaki, in duševno stanje ter zagotoviti kardiovaskularno in respiratorno podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano ali kot priporoča nacionalni center za zastrupitve, kjer je na voljo.

V primeru blage hipotenzije je lahko učinkovit pasiven dvig bolnikovih nog in/ali znižanje glave. Opraviti je potrebno plinsko analizo arterijske krvi; ob ugotovljeni acidozi ali če je bolnik klinično cianotičen, obstaja sum, da je prišlo do močne methemoglobinemije.

Uvesti je treba terapijo s kisikom in intravenozno aplicirati metilensko modrilo 1 do 2 mg/kg telesne mase v trajanju 5 minut, razen v primeru, če je znano, da ima bolnik pomanjkanje glukoza-6-fosfatdehidrogenaze.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Vazodilatatorji za zdravljenje koronarne ishemije, Organski nitrati  
Oznaka ATC: C01DA02

Gliceriltrinitrat neposredno sprošča gladke mišice krvnih žil in širi žile.

Gliceriltrinitrat močneje deluje na postkapilarne kapacitivne krvne žile in velike arterije, zlasti tiste dele koronarnih arterij, ki se še odzivajo, kot na rezistenčne krvne žile. Vazodilatacijski učinek v sistemskem žilju poveča prostornino ven (zbir), zaradi česar se zmanjša venski priliv v srce. Prekatna volumna in polnilna tlaka se zmanjšajo (zmanjšanje predobremenitve). Zaradi manjšega polmera prekata in manjše napetosti stene med sistolo se zmanjša miokardna potreba po energiji in kisiku.

Zaradi manjšega srčnega polnilnega tlaka se izboljša prekrvitev subendokardialnih plasti v steni, ki jim grozi ishemija. Izboljšata se lahko tudi gibljivost regionalne stene in utripni volumen.

Razširitev velikih perikardnih arterij ne zmanjša samo sistema (zmanjšanje poobremenitve), temveč tudi pljučni iztisni upor.

Gliceriltrinitrat sprošča bronhialne mišice, eferentne dele sečnih izvodil, mišice žolčnega mehurja in žolčevod, pa tudi požiralnik ter debelo in tanko črevo, ter tudi sfinktre.

Na molekularni ravni nitrati najverjetneje učinkujejo prek ustvarjanja dušikovega oksida (NO) in cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP), ki predvidoma posreduje sproščanje.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Kljub nespremenjenemu odmerjanju in konstantni koncentraciji nitratov učinkovitost zdravila pada. Obstoječa toleranca na zdravilo izzveni v 24 urah po prekinitvi zdravljenja. Pri odmerjanju z vmesnimi presledki niso opazili razvoja tolerance.

#### Absorpcija

Gliceriltrinitrat se iz črevesa povsem absorbira. Po podjezičnem dajanju se gliceriltrinitrat iz ustne votline hitro absorbira.

#### Porazdelitev

Gliceriltrinitrat se obsežno veže na eritrocite in kopiči v žilni steni.

Vezava na beljakovine v plazmi je približno 60%.

Terapevtska krvna koncentracija: 0,1 ng/ml do 3(-5) ng/ml

Koncentracija v plazmi:

Po podjezičnem dajanju se koncentracije v plazmi pri istem bolniku in med različnimi bolniki močno razlikujejo. Po podjezičnem odmerku po 0,4 mg sta  $C_{\max}$   $1,9 \pm 1,6$  ng/ml (koeficient variacije: 87 %) in  $t_{\max}$   $5 \pm 2$  min (razpon: 2 do 10 min).

#### Biotransformacija

Gliceriltrinitrat se med prvim prehodom skozi jetra obsežno presnavlja, poleg tega v krvi spontano hidrolizira.

Sistemska uporabnost je med bolniki zelo različna, povprečno pa je približno 39-odstotna.

Gliceriltrinitrat se presnavlja v jetrih in mnogih drugih celicah, npr. eritrocitih, s cepitvijo ene ali več nitratnih skupin.

#### Izločanje

Gliceriltrinitrat ima kratko razpolovno dobo izločanja. Poročila navajajo, da je razpolovna doba izločanja po podjezičnem dajanju 2,5 do 4,4 minute.

Poleg presnavljanja gliceriltrinitrata prihaja tudi do izločanja presnovkov iz telesa skozi ledvice.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### a) Akutna toksičnost

LD<sub>50</sub>:

Podgana:	(i. v.)	40,83 mg/kg telesne mase
	(p. o.)	525,00 mg/kg telesne mase
Pes:	(i. v.)	19,00 mg/kg telesne mase

Avtopsija živali ni odkrila patoloških izvidov.

#### b) Subkronična toksičnost

V 13-tedenski raziskavi so gliceriltrinitrat dajali peroralno:

psom:	do	5 mg/kg/dan
podganam:	do	234 mg/kg/dan
mišim:	do	608 mg/kg/dan

in niso zasledili toksičnih učinkov. Edini učinek, ki se je pokazal, je bil manjši prirast telesne mase pri podganah pri dajanju velikih odmerkov.

#### c) Kronična toksičnost

Psi so 12 mesecev prejeli peroralne odmerke do 25 mg/kg/dan. Edini učinek, ki so ga zasledili, je bilo majhno, od velikosti odmerka odvisno nastajanje methemoglobina. Drugih toksičnih učinkov niso zasledili.

Raziskava pri podganah po dajanju do 38,1 mg/kg/dan v obdobju dveh let ni odkrila statistično pomembnih toksičnih učinkov v primerjavi s kontrolno skupino. Večji odmerki so močno zavrli prirast telesne mase, ustvarjal se je methemoglobin, pojavile pa so se tudi hepatocelularne spremembe.

Mišim so dve leti dajali odmerke do 114 mg/kg/dan. Prenašale so jih brez znakov toksičnosti. Pri večjih odmerkih se je zmanjšal prirast telesne mase in nastajati je začel methemoglobin. Drugih toksičnih učinkov ni bilo.

#### d) Mutageno in kancerogeno delovanje

Z gliceriltrinitratom niso izvajali obsežnih testiranj za oceno njegovega mutagenega učinka. Raziskava

o genski mutaciji pri bakterijah (test AMES) je bila negativna.

Če predvidimo, da bi človek prejel največji dnevni odmerek 25 odmerkov pršila po 0,4 mg gliceriltrinitrata, bi bil največji skupni vnos 10 mg. To ustreza pri osebi s telesno maso 70 kg približno 0,14 mg/kg telesne mase, kar je precej manj v primerjavi z odmerki, ki so jih bolniki v dolgotrajnih raziskavah dobro prenašali.

Dolgotrajnih raziskav na živalih, ki bi bile v skladu s sodobnimi znanstvenimi spoznanji in s katerimi bi lahko ocenili kancerogeno delovanje gliceriltrinitrata, ni na voljo.

e) Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Na voljo je premalo kliničnih podatkov o učinku pri človeku, zlasti za prve tri mesece nosečnosti.

Raziskav o učinkih na razmnoževanje živali s peroralno obliko niso izvajali. Vendar pa so na voljo podatki raziskav z intraperitonealno in intravensko uporabo pri podganah in kuncih. V teh raziskavah so ocenjevali učinek na plodnost in sposobnost razmnoževanja, embrionalno toksičnost ter učinek na perinatalni in postnatalni razvoj. Raziskave niso odkrile škodljivega učinka na zarodek, plod ali mlade živali niti po dajanju odmerkov 5 do 20 mg/kg telesne mase, ki so bili toksični za samice. Pokazale so, da gliceriltrinitrat nima teratogenih lastnosti.

Raziskave, s katerimi bi določali učinkovite koncentracije v materinem mleku, niso znane.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

srednjeveržni nasičeni trigliceridi  
srednjeveržni gliceridi, zmes  
brezvodni etanol  
olje poprove mete  
raztopina natrijevega (S)-laktata  
(S)-mlečna kislina  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

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

Brezbarvna steklenica (steklo tipa III), ki je lahko prevlečena z rdečo plastiko (PVC) in predtiskana ali opremljena z nalepko. Steklenica je opremljena z odmerno črpalko in belo plastično sprožilno ročico. Sprožilna ročica in črpalka sta prekrita z odstranljivo zaščitno zaporko.

Škatla z eno steklenico z 13,2 g (14,4 ml) raztopine, kar zadostuje za približno 200 razprškov.



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

Po uporabi se vsebnika ne sme segrevati, sežigati ali odpirati na silo.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Medis, d.o.o., Brnčičeva 1, Ljubljana

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

H/95/01118/001

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

Datum prve odobritve: 19.12.1995

Datum zadnjega podaljšanja: 23.8.2011

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

7. 2. 2023