

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Anexate 100 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 100 mikrogramov flumazenila.
Ena ampula (5 ml) vsebuje 500 mikrogramov flumazenila.

Pomožne snovi: natrij. 1 ml raztopine vsebuje 0,16 mmola (3,7 mg) natrija v obliki natrijevega klorida in natrijevega hidroksida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje ali infundiranje.
Ampule vsebujejo bistro, skoraj brezbarvno sterilno vodno raztopino.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Anexate je indicirano za delno ali popolno zmanjševanje centralnih sedativnih učinkov benzodiazepinov v anesteziji, urgentni in intenzivni medicini. Uporabljamo ga za:

- prekinitvev indukcijske ali vzdrževalne splošne anestezije z benzodiazepini;
- prekinitvev sedacije z benzodiazepini po kratkih diagnostičnih in terapevtskih posegih pri bolnišničnih in ambulantnih bolnikih;
- diagnostiko in/ali zdravljenje namerne ali slučajne zastrupitve z benzodiazepini;
- potrditev ali izključitev hude zastrupitve z benzodiazepini kadar ni možna takojšnja toksikološka analiza;
- prekinitvev zaviralnih učinkov benzodiazepinov na osrednje živčevje in povrnitev zavesti ter ustreznega dihanja, da bi se tako izognili potrebi po endotrahealni intubaciji ali omogočili ekstubacijo;
- prekinitvev sedacije ob ohranjeni zavesti z benzodiazepini pri otrocih, starejših od 1 leta.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Anexate je namenjeno samo za intravensko uporabo. Uporablja ga lahko samo zdravnik z ustreznim znanjem in izkušnjami. Zdravilo Anexate lahko uporabljamo razredčenega ali nerazredčenega. Lahko ga razredčujemo v 5-% vodni raztopini glukoze, Ringerjevega laktata ali 0,9-% raztopini natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6). Lahko ga dajemo skupaj z drugimi reanimacijskimi ukrepi.

Odmerke dajemo postopoma, dokler ne dosežemo želenega učinka. Ker traja učinek nekaterih benzodiazepinov dalj časa, kot pri zdravilu Anexate, so lahko potrebni ponovni odmerki, če se zavest ponovno poslabša.

Odmerjanje

Anestezija

Priporočen začetni odmerek zdravila Anexate je 200 mikrogramov intravensko v 15 sekundah. Če po 60 sekundah ne dosežemo zelene stopnje zavesti, lahko injiciramo po potrebi še odmerke po 100 mikrogramov intravensko vsakih 60 sekund do največjega skupnega odmerka 1 mg. Običajno zadošča odmerek 300 do 600 mikrogramov, vendar so lahko odmerki pri posameznikih zelo različni, odvisno od bolnikovega stanja ter

odmerka in trajanja delovanja benzodiazepina.

Intenzivno zdravljenje in obravnava nepojasnjene nezavesti

Priporočeni začetni odmerek zdravila Anexate je 300 mikrogramov intravensko. Če v 60 sekundah ne dosežemo želene stopnje zavesti, lahko ponavljamo odmerke po 100 mikrogramov vsakih 60 sekund, dokler se bolnik ne prebudi oz. največ do 2 mg. Če se po prebujanju ponovno pojavijo motnje zavesti, lahko damo drugo bolusno injekcijo flumazenila. V takih primerih lahko damo tudi intravensko infuzijo s 100 do 400 mikrogramov flumazenila na uro. Posamezniku je treba prilagoditi odmerek in hitrost pretoka infuzije do želene stopnje sedacije.

Če tudi po večkratnih ponovljenih odmerkih zdravila Anexate ne pride do ustreznega izboljšanja zavesti ali dihanja, moramo upoštevati možnost drugih, nebenzodiazepinskih vzrokov motene zavesti.

Če dajemo postopoma majhne odmerke zdravila Anexate v obliki počasnih injekcij ali infuzije, običajno ne sprožimo odtegnitvenega sindroma pri bolnikih, ki so predhodno dobivali daljši čas velike odmerke benzodiazepinov in so postali od njih odvisni. Če pa vseeno pride do nepričakovanih odtegnitvenih znakov, damo individualno, glede na bolnikov odziv, majhne intravenske odmerke diazepama ali midazolama (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Otroci, starejši od 1 leta

Za prekinitev sedacije ob ohranjeni zavesti z benzodiazepini je priporočeni začetni odmerek zdravila Anexate pri otrocih, starejših od 1 leta, 10 mikrogramov/kg telesne mase (do največ 200 mikrogramov) intravensko v 15 sekundah. Če v naslednjih 45 sekundah ne dosežemo želene stopnje zavesti, lahko damo naslednjo injekcijo v odmerku 10 mikrogramov/kg (do 200 mikrogramov) telesne mase in če je treba, ponavljamo enake odmerke vsakih 60 sekund (največ 4-krat) do največjega skupnega odmerka 50 mikrogramov/kg telesne mase oz. največ do skupno 1 mg, kar je nižje. Odmerek je treba prilagajati bolniku glede na njegovo odzivnost. Podatkov o varnosti in učinkovitosti ponavljajočih odmerkov flumazenila pri ponovni sedaciji pri otrocih ni na voljo.

Otroci, mlajši od 1 leta

Na voljo ni dovolj podatkov o uporabi zdravila Anexate pri otrocih, mlajših od 1 leta, zato priporočil za odmerjanje ni na voljo.

Starejši bolniki

Na voljo ni dovolj podatkov o uporabi zdravila Anexate pri starejših bolnikih. Starejša populacija je bolj občutljiva na učinke benzodiazepinov, zato je treba zdravilo Anexate uporabljati previdno.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic in jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Ker se flumazenil primarno presnavlja v jetrih, se pri bolnikih z zmanjšano funkcijo jeter priporoča previdna titracija odmerka.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.
- Zdravilo Anexate je kontraindicirano pri bolnikih, ki so dobili benzodiazepinski pripravek za nadzor oz. zdravljenje potencialno življenjsko ogrožajočega stanja (npr. pri zvečanem intrakranialnem tlaku ali za zdravljenje epileptičnega statusa).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pediatrična populacija

Dokler ne bo na voljo zadostnih podatkov, se zdravilo Anexate lahko daje otrokom mlajšim od 1 leta le, kadar korist zdravljenja pretehta tveganja za bolnika (še posebno v primeru nenamerne prevelikega odmerjanja).

Bolniki z jetrno okvaro

Izločanje zdravila je lahko pri bolnikih z jetrno okvaro zakasnjeno.

Antagonistični učinek flumazenila je specifičen na bezodiazepine, zato učinka ni pričakovati, če je nezavestno stanje povzročeno z drugimi snovmi.

Če se zdravilo Anexate uporablja v anesteziji po končani operaciji, mora najprej učinek perifernih mišičnih relaksantov izzveneti. Ker ima ponavadi flumazenil krajše delovanje kot benzodiazepini, se lahko ponovno pojavi sedacija in zato je treba spremljati klinično stanje bolnika, najbolje na intenzivnem oddelku, dokler učinek flumazenila popolnoma ne izzveni.

Pri bolnikih z visokim tveganjem je treba korist sedacije, inducirane z benzodiazepini, pretehtati glede na tveganje pri hitri vrnitvi zavesti. Pri bolnikih v zgodnjem pooperativnem obdobju (npr. s srčnimi težavami) je boljše vzdrževati določeno stopnjo sedacije kot popolno zavest.

Izogibati se moramo hitremu injiciranju zdravila Anexate. Pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke benzodiazepinov in/ali so dalj časa izpostavljeni benzodiazepinom, lahko prekinitev kadar koli v tednih pred prejemom hitre injekcije zdravila Anexate, v odmerku enakem ali večjem od 1 mg, privede do odtegnitvenega sindroma s palpitacijami, vznemirjenostjo, anksioznostjo, čustveno nestabilnostjo tudi z blago zmedenostjo in motnjami zaznavanja.

Pri bolnikih, ki so pred operacijo anksiozni ali pri bolnikih z znano kronično ali prehodno anksioznostjo, se mora odmerek zdravila Anexate previdno prilagoditi.

Po večjih operacijah je treba pretehtati, če je bolje pustiti bolnika rahlo sediranega zaradi pooperativne bolečine.

Pri bolnikih, ki so bili dalj časa zdravljeni z visokimi odmerki benzodiazepinov, je treba pretehtati prednosti uporabe zdravila Anexate in tveganje za odtegnitvene simptome. Če se kljub previdnemu odmerjanju pojavijo odtegnitveni sindromi, je treba pretehtati uporabo nizkih odmerkov benzodiazepinov, titriranih intravensko, glede na bolnikov odziv.

Uporaba antagonista ni priporočljiva pri epileptikih, ki so se dalj časa zdravili z benzodiazepini. Čeprav ima flumazenil sam tudi blago intrinzično antikonvulzivno delovanje, pa lahko nenadna prekinitev zaviralnega učinka agonistov benzodiazepinov sproži konvulzije pri bolnikih z epilepsijo.

Pri bolnikih s hudimi poškodbami glave (in/ali z nestabilnim intrakranialnim tlakom), ki se zdravijo s flumazenilom – antagonistom učinkov benzodiazepinov – se lahko pojavi povečan intrakranialni tlak.

Posebna previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Anexate v primerih prevelikega odmerjanja kombiniranih zdravil.

Zlasti v primeru zastrupitve z benzodiazepini in cikličnimi antidepresivi se nekateri toksični učinki, kot so konvulzije in motnje srčnega ritma, ki jih povzročajo ti antidepresivi, vendar se pojavijo redkeje pri sočasni uporabi z benzodiazepini, poslabšajo po uporabi zdravila Anexate.

Bolnike, ki so prejeli zdravilo Anexate za zavrtje učinkov benzodiazepinov, je treba spremljati glede ponovne sedacije, depresije dihanja in drugih rezidualnih učinkov benzodiazepinov. Trajanje spremljanja je odvisno od odmerka in trajanja učinka uporabljenega benzodiazepina. Ker se lahko pri bolnikih, ki imajo v anamnezi jetrno okvaro, ti učinki pojavijo kasneje, bo pri njih morda potrebno daljše obdobje opazovanja.

Zdravilo Anexate ni priporočljivo za zdravljenje benzodiazepinske odvisnosti ali za zdravljenje podaljšanega benzodiazepinskega abstinencijskega sindroma.

Zdravilo Anexate vsebuje 0,16 mmola (3,7 mg) natrija na ml (0,8 mmola (18,5 mg) na 5-ml ampulo). Odmerki, ki presegajo 600 mikrogramov vsebujejo več kot 1 mmol natrija (23 mg). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Flumazenil je antagonist centralnih učinkov benzodiazepinov s kompetitivno interakcijo na benzodiazepinskih receptorjih. Zavira tudi učinke nebenzodiazepinskih agonistov, ki delujejo preko benzodiazepinskih receptorjev, kot so zopiklon, triazolopiridazin in drugi. Medsebojnega delovanja z drugimi centralno delujočimi zdravili niso opazili.

Na farmakokinetiko benzodiazepinov antagonist flumazenil ne vpliva.

Pri sočasni uporabi flumazenila in benzodiazepinov midazolama, flunitrazepama in lormetazepama so bili farmakokinetični parametri flumazenila nespremenjeni.

Med etanolom in flumazenilom ni nobene farmakokinetične interakcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila pri nosečnicah za vrednotenje možnih škodljivih učinkov in učinkovitosti na zarodek. Zato je potrebna previdnost. Do danes študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov. V študijah na živalih učinkovitosti na zarodek niso proučevali.

Dojenje

Ni znano ali flumazenil prehaja v materino mleko. Vendar v nujnih primerih parenteralna uporaba zdravila Anexate pri doječih materah ni kontraindicirana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Čeprav so bolniki po prejemu zdravila Anexate budni in pri zavesti, jim je potrebno svetovati, da naj prvih 24 ur ne upravljajo nevarnih strojev ali vozijo vozil, ker se učinek prej prejetega benzodiazepina lahko ponovno pojavi.

4.8 Neželeni učinki

Poročali so o spodaj navedenih neželenih učinkih. Neželeni učinki ponavadi hitro izzvenijo brez posebnega zdravljenja.

Neželeni učinki so razvrščeni v poglavja glede na pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema

Pogostnost neznana: pojavijo se lahko preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso.

Psihiatrične motnje

Občasni: anksioznost, strah: po hitri injekciji. Ponavadi zdravljenje ni bilo potrebno.

Pogostnost neznana: odtegnitveni simptomi (npr. vznemirjenost, zaskrbljenost, čustvena nestabilnost, zmedenost, motnje zaznavanja), po hitri injekciji 1 mg ali več, pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke in/ali so kadar koli v tednih pred prejemom zdravila Anexate dobivali odmerke benzodiazepinov dalj časa, (glejte poglavje 4.4.); panična reakcija (pri bolnikih, ki so imeli panične reakcije že v preteklosti); nenormalen jok, vznemirjenost, agresivne reakcije (profil neželenih učinkov pri otrocih je ponavadi podoben tistemu pri odraslih). O nenormalnem joku, vznemirjenosti in agresivnih reakcijah so poročali, ko so flumazenil dajali za prekinitev sedacije ob ohranjeni zavesti.

Bolezni živčevja

Pogostnost neznana: epileptični napadi: še posebej pri bolnikih z epilepsijo ali hudo jetrno okvaro, zlasti pri tistih, ki so se dalj časa zdravili z benzodiazepini ali pri prevelikem odmerjanju kombiniranih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Srčne bolezni

Občasni: palpitacije: po hitri injekciji. Ponavadi zdravljenje ni bilo potrebno.

Žilne bolezni

Pogostnost neznana: prehodno povečanje krvnega tlaka (pri zburanju).

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, bruhanje: med pooperativno uporabo, še posebej, če so bili uporabljeni tudi opiat.

Bolezni kože in podkožja

Pogostnost neznana: zardevanje.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogostnost neznana: mrazenje: po hitri injekciji. Ponavadi zdravljenje ni bilo potrebno.

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:

Javno agencijo 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

V primerih prevelikega odmerjanja kombiniranih zdravil, zlasti s cikličnimi antidepresivi, se lahko zaradi zmanjšanega ali izničnega učinka benzodiazepinov s flumazenilom pojavijo toksični učinki (kot so konvulzije in motnje srčnega ritma).

Z akutnim prevelikim odmerjanjem z zdravilom Anexate pri ljudeh je zelo malo izkušenj.

Za preveliko odmerjanje z zdravilom Anexate ni specifičnega antidota. Zdravljenje naj bi sestavljali splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega statusa bolnika.

Tudi pri intravenskih odmerkih 100 mg niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidoti

ATC-oznaka: V03AB25

Zdravilo Anexate vsebuje flumazenil, imidazobenzodiazepinski derivat, ki je specifični kompetitivni benzodiazepinski antagonist. Zavira učinkovine, ki so agonisti benzodiazepinskih receptorjev v osrednjem živčevju.

Zdravilo Anexate zavre oz. ublaži sedacijo, amnezijo in psihomotorične motnje, nastale zaradi vpliva benzodiazepinov.

Hipnotično-sedativni učinek benzodiazepinov po intravenski injekciji zdravila Anexate hitro izzveni (v eni do dveh minutah), vendar se lahko postopoma povrne v naslednjih nekaj urah, odvisno od razpolovnega časa in razmerja odmerkov agonista in antagonist.

Samo zdravilo Anexate ima tudi blag intrinzični agonistični učinek (npr. antikonvulzivni). Pri bolnikih, ki so predhodno dalj časa dobivali velike odmerke benzodiazepinov, je zdravilo Anexate sprožilo odtegnitveni sindrom, vključno s konvulzijami.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetika flumazenila je sorazmerna velikosti odmerkov, tudi tistim, ki so precej nad priporočenimi terapevtskimi (do 100 mg).

Porazdelitev

Flumazenil, blaga lipofilna baza, se v približno 50 % veže na plazemske beljakovine. Dve tretjini teh beljakovin predstavljajo albumini. Flumazenil se v velikem obsegu porazdeljuje v ekstravaskularnem prostoru. Plazemske koncentracije flumazenila se med porazdelitveno fazo zmanjšujejo z razpolovnim časom od 4 do 11 minut. Porazdelitveni volumen v stacionarnem stanju je 0,9 do 1,1 l/kg.

Biotransformacija

Flumazenil se pretežno presnavlja v jetrih. Glavni presnovek v plazmi (prosta oblika) in urinu (prosta oblika in njen glukuronid) je kislinski analog, ki nima agonistične ali antagonistične aktivnosti.

Izločanje

Nespremenjeni flumazenil se z urinom praktično ne izloča, kar kaže na popolno presnovno razgradnjo v celoti. 99 % se ga izloči po neledvični poti. Izločanje radioaktivno označenega zdravila je zaključeno v 72 urah, 90 do 95 % radioaktivnosti se pojavi v urinu, 5 do 10 % pa v blatu. Izločanje je hitro, kar dokazuje tudi kratek razpolovni čas izločanja, ki znaša 40 do 80 minut. Celotni plazemski očistek flumazenila je 0,8 do 1,0 l/h/kg (0,22 do 0,28 ml/s/kg) in je skoraj izključno jetrni očistek.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter je povprečni razpolovni čas izločanja flumazenila daljši (1,3 ure pri bolnikih z zmerno okvaro in 2,4 ure pri bolnikih s hudo okvaro), skupni očistek pa nižji kot pri zdravih osebah.

Na farmakokinetiko flumazenila spol, starost, hemodializa ali ledvična odpoved ne vplivajo pomembno. Zaužitje hrane med intravensko infuzijo flumazenila zveča plazemski očistek flumazenila za 50 %, najverjetneje zaradi zvečanega pretoka skozi jetra med obrokom.

Razpolovni čas izločanja pri otrocih, starih več kot 1 leto, je krajši in bolj spremenljiv, kot pri odraslih ter znaša približno 40 minut, v razponu od 20 do 75 minut. Plazemski očistek in porazdelitveni volumen pa sta, upoštevajoč telesno maso, podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri živalih so pokazale, da ima zdravilo Anexate nizko toksičnost ter da ne deluje mutageno.

Študije **toksičnosti enkratnega odmerka** flumazenila so pokazale, da znaša intravenski LD₅₀ flumazenila 160 mg/kg pri miših, 120 mg/kg pri podganjih samcih ter 160 mg/kg pri podganjih samicah.

Po peroralnem dajanju je bila LD₅₀ 2500 mg/kg pri mišjih samcih, 1300 mg/kg pri mišjih samicah, 4200 mg/kg pri podganjih samicah ter 2200 mg/kg pri podganjih samcih.

V **13-tedenski študiji peroralne toksičnosti** so podgane odmerke po 5 in 25 mg/kg dobro prenašale; po odmerku 125 mg/kg so pri samicah opazili porast teže jeter. Pri psih so v začetku opazili blago sedacijo po odmerkih po 20 in 80 mg/kg, tega učinka pa po odmerku po 5 mg/kg niso zaznali.

Šest od sedmih sistemskih testov ni dokazalo **mutagenega potenciala**. V enem in vitro sistemu so opazili šibek vpliv na DNA, vendar le pri citotoksičnih koncentracijah. Dve nadaljnji študiji, ena od teh je bila izvedena in vivo, tega vpliva nista potrdili.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale škodljivega vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja. Odmerki do 150 mg/kg pri testih na podganah in kuncih niso povzročili učinkov, ki bi se razlikovali od običajnih pri teh vrstah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- dinatrijev edetat,
- koncentrirana očetna kislina (E260),
- natrijev klorid,
- natrijev hidroksid (E524) za uravnavanje pH,
- voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Anexate ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Pripravljeno infuzijo ali odprto ampulo je treba uporabiti takoj oziroma najkasneje v 24 urah (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne steklene ampule (steklo tipa I, Ph. Eur. – visoka hidrolitska odpornost).

Velikost pakiranja: škatla s 5 ampulami s 5 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Topila

Raztopino v ampuli zdravila Anexate lahko redčimo z intravensko vodno raztopino 5-% glukoze, 0,9-% raztopino natrijevega klorida ali Ringerjevim laktatom. Kemična in fizikalna stabilnost sta bili dokazani za 24 ur pri sobni temperaturi. Pripravljeno raztopino je zato treba uporabiti takoj oz. najkasneje v 24 urah. Raztopini ne smete dodajati nobenih drugih pripravkov.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00196/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.2.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 01. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.2.2019