

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alpha D₃ 0,25 mikrograma mehke kapsule
Alpha D₃ 1 mikrogram mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 0,25 mikrograma alfakalcidola.
Ena mehka kapsula vsebuje 1 mikrogram alfakalcidola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Alpha D₃ 0,25 mikrograma mehke kapsule:
arašidovo olje (98,799 mg), brezvodni etanol (1,145 mg), sorbitol (1,98 do 3,168 mg)
Alpha D₃ 1 mikrogram mehke kapsule:
arašidovo olje (98,8 mg), brezvodni etanol (1,144 mg), sorbitol (1,97 do 3,152 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Alpha D₃ 0,25 mikrograma: mehke kapsule rdeče rjave barve
Alpha D₃ 1 mikrogram: mehke kapsule slonokoščene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alpha D₃ uporabljamo za zdravljenje: bolnikov s stanji, pri katerih je presnova kalcija motena zaradi oslABLJENE 1 α -hidroksilacije, npr. pri zmanjšanjem delovanju ledvic; drugih motenj, ki spremljajo odpornost proti vitaminu D, ter malabsorpcije kalcija pri osteoporozi.

Glavne indikacije so:

- ledvična osteodistrofija,
- hipoparatiroidizem,
- hiperparatiroidizem (z boleznijo kosti),
- rahitis in osteomalacija zaradi malabsorpcije in pomanjkanja vitamina D v prehrani,
- hipofosfatemični rahitis in osteomalacija, odporna proti vitaminu D,
- rahitis in osteomalacija zaradi navideznega pomanjkanja vitamina D (od vitamina D odvisni tip 1),
- osteoporoza.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pri odmerjanju in uporabi zdravila Alpha D₃ moramo upoštevati indikacijsko tabelo:

Začetni odmerek za zdravljenje osteoporoze: 0,5 μ g/dan

Začetni odmerek za zdravljenje ostalih indikacij, razen osteoporoze:

<i>Odrasli:</i>	1 µg/dan
<i>Starejši bolniki:</i>	0,5 µg/dan
<i>Otroci lažji od 20 kg:</i>	0,05 µg/kg/dan
<i>Otroci, 20 kg in težji od 20 kg:</i>	
- za zdravljenje ledvične osteodistrofije	0,04 - 0,08 µg/kg/dan
- za zdravljenje ostalih indikacij razen ledvične osteodistrofije	1 µg/dan

Glede na biokemični odziv mora zdravnik odmerek zdravila Alpha D₃ ustrezno prilagoditi, da bi se izognil hiperkalcemiji. Vrednosti kalcija v plazmi (po možnosti prilagojene vezavi beljakovin) moramo na začetku določati tedensko. Odmerek zdravila Alpha D₃ lahko postopno povečujemo za 0,25 ali 0,5 µg/dan. Večina odraslih se odziva na dnevni odmerek 1 do 3 µg. Ko odmerek stabiliziramo, merimo vrednosti kalcija na 2 do 4 tedne.

Čeprav se pri bolnikih z osteomalacijo vrednost kalcija v plazmi ne zviša takoj, odmerka še ni treba povečati. Drugi znaki odziva, kot so ravni alkalne fosfataze v plazmi, so boljše merilo za prilagajanje odmerka.

Merilo odziva so poleg povečanja vrednosti kalcija v plazmi še progresivno zmanjšanje alkalne fosfataze in vrednosti paratiroidnega hormona, povečanje izločka kalcija v urinu pri bolnikih z izboljšanim delovanjem ledvic ter rentgenskimi in histološkimi izvidi. Po normalizaciji biokemičnih parametrov mora zdravljenje potekati dlje časa, preden bo prišlo do izboljšanja rentgenskih in histoloških izvidov kostnih bolezni. V prvih tednih zdravljenja se pogosto zmanjšajo klinični simptomi, kot sta bolečina v kosteh in mialgija. Ko pridobimo biokemične ali rentgenske dokaze o zdravljenju kosti (ali ko se normalizirajo vrednosti kalcija pri bolnikih s hipoparatiroidizmom), potrebni vzdrževalni odmerek na splošno zmanjšamo na okrog 0,25 do 2 µg/dan. Če se med zdravljenjem pojavi hiperkalcemija, zdravljenje z zdravilom Alpha D₃ prekinemo, dokler se koncentracija kalcija ne normalizira (to traja približno en teden) in ga nato nadaljujemo s polovico zadnjega odmerka.

Ledvična osteodistrofija

Obstaja verjetnost, da imajo bolniki z visokimi začetnimi vrednostmi kalcija v krvi avtonomni hiperparatiroidizem, ki se ne odziva na zdravljenje z alfa-kalcidolom. Potrebni so drugi terapevtski ukrepi.

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic je zlasti pomembno, da pogosto preverjamo vrednosti kalcija v plazmi, saj dolgotrajna hiperkalcemija lahko še poslabša ledvično delovanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Alpha D₃ in po njem uporabljamo vezalce fosfatov, da bi preprečili hiperfosfatemijo.

Otroci z ledvično osteodistrofijo potrebujejo sorazmerno večje odmerke kot odrasli, včasih celo enake kot odrasli.

Hipoparatiroidizem

Majhne vrednosti kalcija v plazmi so nevarne, vendar se z zdravilom Alpha D₃ normalizirajo hitreje kot z vitaminom D. Stanje hude hipokalcemije hitreje popravimo z večjimi odmerki zdravila Alpha D₃ (npr. s 3 do 5 µg na dan), ki jih predpišemo skupaj s kalcijevimi pripravki.

Hiperparatiroidizem

Pri bolnikih, ki potrebujejo kirurški poseg zaradi primarnega ali terciarnega hiperparatiroidizma, lahko 2- do 3- tedensko predoperativno zdravljenje z zdravilom Alpha D₃ zmanjša bolečine v kosteh in miopatijo, ne da bi poslabšalo hiperkalcemijo. Da bi zmanjšali tveganje pooperativne hipokalcemije, moramo nadaljevati zdravljenje z zdravilom Alpha D₃, dokler se vrednosti alkalne fosfataze ne normalizirajo ali dokler ne doseže hiperkalcemije.

Rahitis in osteomalacija zaradi pomanjkanja vitamina D in malabsorpcije

Osteomalacija zaradi slabe presnove, ki reagira na velike intramuskularne ali intravenske odmerke vitamina D, se odzove že na majhne peroralne odmerke zdravila Alpha D₃. Rahitis in osteomalacijo zaradi pomanjkanja vitamina D v prehrani ali malabsorpcije lahko z zdravilom Alpha D₃ hitro popravimo.

Hipofosfatemični rahitis in osteomalacija, odporna proti vitaminu D

Običajni odmerki zdravila Alpha D₃ hitro olajšajo prisotno miopatijo in povečajo zadrževanje kalcija in fosfatov. Nekaterim bolnikom moramo dodajati tudi fosfate. Ponavadi za zdravljenje popolnoma ne zadoščajo niti veliki odmerki samega vitamina D niti dodajanje fosfatov.

Rahitis in osteomalacija zaradi navideznega pomanjkanja vitamina D (od vitamina D odvisni tip 1)

Tudi pri teh bolnikih, ki bi sicer morali jemati velike odmerke vitamina D, so učinkoviti podobni peroralni odmerki zdravila Alpha D₃ kot za nutricejska stanja.

Osteoporoza

Slaba absorpcija kalcija iz črevesja je splošna značilnost osteoporoze, bodisi v menopavzi, kot posledica senilnosti ali zdravljenja s kortikosteroidi. Zmanjšana črevesna absorpcija kalcija je povezana z majhnimi vrednostmi 1,2-dihidroksivitamina D₃ in jo lahko odpravimo z majhnimi, najboljše fiziološkimi peroralnimi odmerki alfakalcidola (0,5 µg na dan). Priporočenega vzdrževalnega odmerka 0,5 do 1 µg na dan ne smemo preseči. Izboljšana absorpcija kalcija je povezana z njegovo povečano vsebnostjo v urinu, dosežena raven pa z odmerkom alfakalcidola in vnosom kalcija z dnevnimi obroki. Zato dodajanje kalcija bolnikom z osteoporozo priporočamo le, če ugotovimo njegovo očitno pomanjkanje v prehrani. Za večino bolnikov je bolje, da titriramo odmerek alfakalcidola v sklopu rednega, vsakodnevnega uživanja kalcija.

Način uporabe

Priporočamo jemanje vsak dan ob isti uri, najbolje zvečer.

4.3 Kontraindikacije

Alfakalcidola ne smejo jemati bolniki:

- ki so preobčutljivi na vitamin D in njegove analoge ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, niti če kažejo znake intoksikacije z vitaminom D (hipervitaminoza),
- s hiperkalcemijo (ko je koncentracija kalcija v plazmi večja od 2,6 mmol/l),
- s hiperfosfatemijo (koncentracija v serumu večja od 1,45 mmol/l - razen če jo spremlja hipoparatiroidizem) ali
- s hipermagnezemijo (koncentracija v plazmi večja od 1,0 mmol/l).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom s hiperkalcemijo se ne sme predpisovati alfakalcidola. Potrebna je previdnost pri predpisovanju alfakalcidola pri dojenčkih, ki so preobčutljivi na učinke alfakalcidola. Potrebna je previdnost predpisovanja alfakalcidola tudi pri bolnikih z ledvičnim poslabšanjem ali kamni in pri bolnikih s srčnimi težavami, pri katerih se lahko poveča tveganje za okvaro organov, zaradi pojava hiperkalcemije.

Med zdravljenjem z alfakalcidolom moramo preverjati vrednosti plazemskih fosfatov, da bi lahko izključili tveganje za kalcifikacijo tkiv.

Priporočljivo je med zdravljenjem z alfakalcidolom bolnikom v rednih intervalih meriti vrednosti kalcija, še zlasti na začetku ali ko se pojavijo simptomi toksičnosti. Podobne meritve je priporočljivo izvajati tudi pri dojenčkih, ki preko doječe matere prejemajo odmerke alfakalcidola.

Kot prehransko dopolnilo je lahko vitamin D odkrit pri osebah, ki že prejemajo ustrezni odmerek zaradi dijete ali pa so izpostavljeni soncu, saj je razlika med terapevtsko in toksikološko vrednostjo zelo majhna.

Ker je alfakalcidol najbolj učinkovit iz skupine vitaminov D, se lahko pojavi povečanje tveganja za toksičnost; vendar se ob prekinitvi učinki hitro zmanjšajo.

Alfakalcidol poveča črevesno absorpcijo kalcija in fosfatov, zato moramo nadzorovati njihove vrednosti v serumu, zlasti pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Med zdravljenjem z alfakalcidolom moramo, vsaj enkrat na tri mesece, določati vrednosti kalcija v plazmi in 24-urnem urinu. Med zdravljenjem z alfakalcidolom je potrebno redno meriti vrednosti kalcija, fosfatov, alkalne fosfataze, magnezija, sečnine in kreatinina, kot tudi drugih ustreznih biokemičnih parametrov. Predpišemo ga le, če imamo možnosti za reden nadzor.

Ko z ustreznimi testi ugotovimo izboljšanje stanja (npr. vrednosti alkalne fosfataze v krvi se normalizirajo), moramo odmerek zdravila Alpha D₃ ustrezno zmanjšati, sicer se bo pojavila hiperkalcemija. Če se pojavita hiperkalcemija ali hiperkalcemija, ju lahko hitro odpravimo tako, da prekinemo zdravljenje z zdravilom Alpha D₃ in morebitnimi dodatki kalcija, dokler se njegove koncentracije ne normalizirajo, kar običajno traja približno en teden. Zdravljenje z zdravilom Alpha D₃ lahko nato nadaljujemo s polovico zadnjega odmerka.

Bolnikom s hiperkalcemijo moramo alfakalcidol predpisovati previdno, zlasti če so že imeli ledvične kamne.

Med zdravljenjem z zdravilom Alpha D₃ naj predvsem starejši bolniki pijejo dovolj tekočine.

Bolnika moramo poučiti o znakih in simptomih prevelikega odmerjanja.

1 µg odmerki zdravila Alpha D₃ niso primerni za otroke z manjšo telesno maso od 20 kg.

Posebno previdni moramo biti pri starejših bolnikih, zlasti če imajo tudi zmanjšano ledvično delovanje ali srčne bolezni.

Arašidovo olje lahko v redkih primerih povzroči resne alergijske reakcije.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alfakalcidol/glikozidi digitalisa

Bolnike, ki jemljejo digitalisove glikozide sočasno z alfakalcidolom, moramo pozorno spremljati, saj hiperkalcemija pri njih lahko povzroči srčne aritmije.

Alfakalcidol/barbiturati/antikonvulzivi, ki inducirajo encime

Če bolniki jemljejo barbiturate ali antikonvulzive, ki inducirajo encime, moramo odmerek zdravila Alpha D₃ povečati, da bi dosegli želeni učinek.

Alfakalcidol/zdravila, ki vplivajo na absorpcijo iz črevesja

Absorpcijo alfakalcidola lahko poslabša sočasno jemanje mineralnega olja, npr. parafinskega olja (dolgotrajna uporaba), holestiramina, holestipola, sukralfata ter velikih količin antacidov na osnovi aluminija.

Alfakalcidol/antacidi, ki vsebujejo magnezij/odvajala

Posebno previdno je treba predpisovati antacide ali odvajala, ki vsebujejo magnezij, če so bolniki, ki jemljejo alfakalcidol na kronični dializi, ker se lahko pojavi hiperkalcemija.

Alfakalcidol/zdravila, ki vsebujejo kalcij/fosfat/tiazidni diuretiki

Pri bolnikih, ki jemljejo alfakalcidol skupaj s tiazidnimi diuretiki ali z zdravili, ki vsebujejo kalcij ali fosfat, je nevarnost hiperkalcemije večja. Pri teh bolnikih je potrebno spremljati koncentracijo kalcija v krvi.

Antiepileptiki

Nekateri antiepileptiki lahko povečajo učinek alfakalcidola (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in primidon).

Rifampicin in izoniazid

Rifampicin in izoniazid lahko zmanjšata učinkovitost vitamina D.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi lahko preprečijo učinek vitamina D.

Vitamin D in njegovi analogi

Ker je alfa-kalcidol močan derivat vitamina D, med zdravljenjem z njim bolnikom ne smemo dajati farmakoloških odmerkov vitamina D niti njegovih drugih analogov zaradi možnih dodatnih učinkov in povečanja tveganja hiperkalcemije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnice in doječe matere smejo zdravilo Alpha D₃ jemati le, kadar pričakovana korist opravičuje tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Alpha D₃ nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pri uporabi zdravila so poročali o spodaj navedenih neželenih učinkih s pogostnostjo definirano kot sledi: 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 ($< 1/10.000$), neznan (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Pogosti: hiperkalcemija*, hiperkalciurija

Redki: hiperfosfatemija

Neznana: preobčutljivost

* Neželeni učinki hiperkalcemije vključujejo hiperkalciurijo, nalaganje kalcijevih soli v tkiva in ledvične ter kardiovaskularne poškodbe.

Poročali so o alergijskih reakcijah na koži (srbenje, kožni izpuščaji, urtikarija, angioedem) in anafilaktičnem šoku, slednji je bil povzročen z arašidovim oljem, ki je ena od sestavin zdravila Alpha D₃.

Če odmerki zdravila Alpha D₃ niso prilagojeni, se lahko pojavi zvišana raven kalcija. Po zmanjšanju odmerka ali začasni ukinitvi zdravila se raven kalcija vrne na normalno vrednost.

Znaki morebitnega zvišanja ravni kalcija v krvi so lahko utrujenost, prebavne motnje, žeja in srbenje. Heterotopična kalcifikacija (roženica in krvne žile) se zelo redko pojavlja pri bolnikih, ki jemljejo alfa-kalcidol in je reverzibilna.

Pri hiperkalcemičnih dializnih bolnikih moramo upoštevati možnost vnosa kalcija z dializno raztopino.

Dosedanje izkušnje kažejo, da se blago in prehodno povečanje ravni fosfatov pri bolnikih, ki jemljejo alfa-kalcidol pojavljajo le redko. Za znižanje morebitno povečane ravni fosfatov se lahko uporabljajo zaviralci absorpcije fosfatov (kot so derivati aluminija).

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

Veliko odmerjanje vitamina D vodi do razvoja hiperkalcemije. Simptomi hiperkalcemije se lahko klinično kažejo kot anoreksija, utrujenost slabost in bruhanje, zaprtje ali diareja, mokrenje, znojenje, glavobol, žeja, suha usta, zaspanost, dremavica in vrtoglavica, neugodje, šibkost, zgaga, trebušne bolečine ali druge prebavne težave, bolečine v mišicah, kosteh in sklepih, srbenje ali palpitanje.

Zdravljenje: Če se pojavi hiperkalcemija, moramo prenehati z jemanjem zdravila Alpha D₃. Bolnik naj pije dovolj tekočine, po potrebi damo tudi infuzije. Huda hiperkalcemija zahteva zdravljenje s splošnimi podpornimi ukrepi in, če je potrebno, z diuretiki Henlejeve zanke ali kortikosteroidi.

Pri akutnem predoziranju je potrebno takojšnje izpiranje želodca, dajanje aktivnega oglja ali oboje, kar lahko zmanjša absorpcijo in poveča izločanje s fecesom.

Po enkratnem peroralnem odmerjanju alfakalcidola pri podganah in miših so postavili 50-% smrtni odmerek (LD₅₀) pri 500 µg/kg telesne mase.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Vitamin D in analogi, oznaka ATC A11CC03

Alfakalcidol (1 α -hidroksi vitamin D₃: 1 α -OH D₃) se v jetrih hitro pretvori v 1,25-dihidroksi vitamin D₃, presnovek vitamina D₃, ki ureja presnovo kalcija in fosfatov. Ker je pretvorba hitra, sta si klinična učinka zdravila Alpha D₃ in 1,25-dihidroksi vitamina D₃ zelo podobna. Raven 1,25-dihidroksi vitamina D₃ v krvi se zviša, obenem se poveča absorpcija kalcija in fosfatov iz črevesja, pospeši mineralizacija kosti, zmanjšajo vrednosti parathormona v plazmi, zmanjša se tudi kostna resorpcija, kar vse posledično ublaži kostne in mišične bolečine.

Hidroksilacija vitamina D₃ na mestu 25 v jetrih je redko oslABLJENA. Kadar je oslABLJENA α -hidroksilacija na mestu 1 v ledvicah, se zmanjša endogeno tvorjenje 1,25-dihidroksi vitamina D₃. Med stanja, pri katerih se to zgodi, sodijo: ledvična bolezen kosti, hipoparatiroidizem in od vitamina D odvisni rahitis. Vsa zahtevajo zdravljenje z velikimi odmerki vitamina D, se pa dobro odzivajo že na majhne odmerke zdravila Alpha D₃, kar ni odvisno od ledvičnega procesa 1 α -hidroksilacije. Poleg tega zdravljenje z zdravilom Alpha D₃ uravna negativno ravnovesje kalcija pri bolnikih z malabsorpcijo kalcija v črevesju, ki spremlja osteoporozo v obdobju po menopavzi, kot posledico senilnosti ali zdravljenja s steroidi. Bolj pozitivno ravnovesje kalcija, ki ga omogoča zdravilo Alpha D₃, zmanjša izgubo kostnega tkiva in število zlomov.

Vitamin D uporabljamo v velikih odmerkih. Zaradi spremenljivega časa odziva včasih pride do nepredvidljive hiperkalcemije, ki lahko traja več tednov ali celo mesecev, preden mine. Hitrejši odziv pri zdravilu Alpha D₃ omogoči natančnejšo titracijo odmerka in, če se pojavi hiperkalcemija, se prvotno stanje lahko vzpostavi že nekaj dni po prekinitvi zdravljenja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Biotransformacija

Alfakalcidol se v jetrih hitro pretvori v 1,25-dihidroksi vitamin D₃, presnovek vitamina D₃, ki ureja presnovo kalcija in fosfatov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Alfakalcidol je že dobro uveljavljen v klinični praksi. Predklinični podatki v celoti ustrezajo kliničnim izkušnjam.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Polnilo kapsul:

citronska kislina (E330)
propilgalat
 α -tokoferol
brezvodni etanol
arašidovo olje

Ovojnica kapsul:

želatina
glicerol (E422)
sorbitol (E420)
sorbitan anhidridi
manitol (E421)
višji polioli
prečiščena voda
rdeči železov oksid (E172) (Alpha D₃ 0,25 μ g)
rumeni železov oksid (E172) (Alpha D₃ 1 μ g)
titanov dioksid (E171) (Alpha D₃ 1 μ g)

Črnilo za oznako »0,25«, »1,0« vsebuje:

šelak (glazura)
črni železov oksid (E172)
n-butanol
etanol
izopropil alkohol
propilenglikol

ali

Črnilo za oznako »0,25«, »1,0« vsebuje:

šelak (glazura)
črni železov oksid (E172)
n-butanol
amonijev hidroksid (28%)
izopropil alkohol
propilenglikol

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. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s plastičnim vsebnikom po 50 kapsul po 0,25 µg alfakalcidola.
Škatla s plastičnim vsebnikom po 50 kapsul po 1 µg alfakalcidola.
Škatla s plastičnim vsebnikom po 30 kapsul po 1 µg alfakalcidola.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Zentiva, k.s.,
U Kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Prague 10,
Češka

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

H/93/00146/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 10. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 07. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05. 05. 2021