

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Medicinski didušikov oksid Istrabenz plini 100 % medicinski plin, utekočinjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100 % V/V didušikov oksid

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

medicinski plin, utekočinjeni

Didušikov oksid je brezbarven plin s sladkastim vonjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Didušikov oksid se uporablja:

- kot anestetik pri uvajanju splošne anestezije in za njeno vzdrževanje med kirurškim posegom v kombinaciji z drugimi anestetiki, ki se dajejo intravensko ali z inhaliranjem,
- kot analgetik/sedativ, kadar je zaželen hiter nastop analgetičnega/sedativnega delovanja

Didušikov oksid se lahko uporablja pri bolnikih vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Didušikov oksid sme dajati le medicinsko osebje, ki je usposobljeno za uporabo tega medicinskega plina.

Didušikov oksid se lahko daje le, če je lahko takoj na voljo ustrezna oprema za vzdrževanje prostih dihalnih poti in uvedbo ustreznih postopkov oživljanja.

Didušikov oksid dajemo v obliki inhalacije, bodisi spontano ali pa s kontrolirano ventilacijo s posebno opremo in masko. Vedno ga dovajamo v kombinaciji s kisikom. Sistem za dovajanje mešanice didušikovega oksida in kisika mora imeti alarmni sistem, ki spremlja vsebnost kisika in sproži alarm v primeru znižanja koncentracije kisika pod 21 %.

Dovajanje plina se prilagaja glede na stopnjo sedacije/anestezije in čas, ki je potreben za zaviranje osrednjega živčnega sistema.

Didušikov oksid se sme uporabljati le v ustrezno prezračenih prostorih in/ali z napravo, ki preprečuje nastanek prekomerne koncentracije didušikovega oksida (glejte poglavje 4.4).

Didušikov oksid ima od odmerka odvisne analgetične in sedativne lastnosti in učinek na kognitivne funkcije.

Analgezija/sedacija

Didušikov oksid v inhaliranih koncentracijah do 50 % povzroči analgezijo/sedacijo brez vpliva na zavest, odzivnost na verbalno komunikacijo je ohranjena.

Podatki kažejo, da je za doseganje analgezije v nekaterih okoliščinah učinkovita koncentracija 30 %, na splošno pa je zadostna koncentracija 50 % (višje koncentracije, npr. 70 %, so uporabljene pri anesteziji/v določenih primerih sedacije).

Dihanje, pretok krvi in zaščitni refleksi so pri teh koncentracijah običajno varno ohranjeni.

Anestezija

V anesteziji se didušikov oksid uporablja v območju od 35 do 75 vol. % v zmesi s kisikom in drugimi anestetiki, saj ima kot samostojno anestetično sredstvo za uvod v anestezijo zelo šibke anestetične učinke.

Didušikov oksid ima v kombinaciji z večino drugih anestetikov aditivno delovanje (glejte poglavje 4.5).

Običajno se uporablja v kombinaciji s kisikom v razmerju en del kisika in dva dela didušikovega oksida. Tako nastane zmes plinov s približno 66 % didušikovega oksida/33 % kisika, ki se dovaja prek naprave za inhaliranje anestetikov med celotnim kirurškim posegom. Minimalna alveolarna koncentracija (MAC – Minimal Alveolar Concentration) didušikovega oksida je približno 104 %. 66 % didušikovega oksida ustreza približno 63 % MAC.

Učinki didušikovega oksida na splošno niso odvisni od starosti, a pri sočasni uporabi z drugimi anestetiki se glede na starost lahko razlikujejo.

Didušikovega oksida ne smemo dajati v koncentracijah, višjih od 70–75 %, saj v tem primeru ni več mogoče zagotoviti varnega deleža kisika. Pri bolnikih z zmanjšano oksigenacijo je nujna uporaba varnega deleža kisika.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba didušikovega oksida je kontraindicirana pri:

- bolnikih z znaki intrakranialne hipertenzije
- nezvestnih bolnikih
- bolnikih z očitnim pnevmotoraksom ali sumom nanj
- boleznih, pri katerih se predvideva kopičenje plinov v telesnih votlinah (npr. ileus, sinusitis)
- pljučni hipertenziji
- bolnikih s pomanjkanjem vitamina B₁₂
- poškodbah glave s spremljajočo nezvestjo
- maksilofacialnih poškodbah
- kesonski (dekompresijski) bolezni
- posameznikov z izrazito supresijo
- obstoječem zdravljenju z metotreksatom

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

V delovnem okolju je treba zagotoviti čim nižjo možno koncentracijo didušikovega oksida v skladu z lokalnimi predpisi.

Zaenkrat ni mogoče dokumentirati jasne vzročne povezave med izpostavljenostjo nizkim koncentracijam didušikovega oksida in zdravstvenim tveganjem za medicinsko osebje. Vendar pa ni mogoče popolnoma izključiti možnosti, da bi kronična izpostavljenost nizkim koncentracijam didušikovega oksida v nezadostno prezračenih prostorih lahko prispevala k povečanemu pojavljanju malignih obolenj, nekaterih kroničnih bolezni in zmanjšanju plodnosti.

Operacijske dvorane, v katerih se didušikov oksid pogosto uporablja, morajo imeti ustrezen sistem prezračevanja ali izčrpavanja odvečnega plina, ki omogoča ohranjanje koncentracije didušikovega oksida v okoljskem zraku v skladu z nacionalnimi smernicami.

Didušikov oksid se sme dajati le v prostorih, kjer ga je mogoče kombinirati s kisikom, in v prisotnosti osebja, ki je usposobljeno za ukrepanje v nujnih primerih.

Previdnostni ukrepi

Eksperimentalno so dokazali, da didušikov oksid blago zavira kontraktilnost srčne mišice, kar se izravna z majhnim porastom simpatične stimulacije srca, zaradi česar običajno ni značilnega neto učinka na cirkulacijo. Vendar je pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali s hudo poslabšanim delovanjem srca potrebna previdnost.

Didušikov oksid ni primeren za dolgotrajno uporabo, na primer kot sedativ na negovalnih oddelkih. Dolgotrajno uporabo, ki je daljša od 6 ur, je treba skrbno pretehtati zaradi zaviralnega učinka na presnovo vitamina B₁₂ in folne kisline.

Didušikov oksid v visokih koncentracijah (> 50 %) lahko povzroči izgubo laringealnih refleksov in zmanjšano stopnjo zavesti. Pogosto povzroči nezvest, v koncentracijah nad 60 – 70 % pa se poveča tveganje za okvaro laringealnih refleksov.

Didušikov oksid se ne sme uporabljati med lasersko operacijo dihalnih poti zaradi nevarnosti eksplozije in požara.

Če med anestezijo pride do cianoze, je priporočljivo prekiniti dovajanje didušikovega oksida; če cianoza ne izzveni, je treba bolnika nadzorovano ventilirati.

Po splošni anesteziji, pri kateri so bili uporabljeni visoki odstotki didušikovega oksida, obstaja tveganje za hipoksemijo. Treba je spremljati dihalne funkcije (apneja, dispneja) in znake zastrupitve. Po potrebi se dovaja 100 % kisik in izvaja nadzorovana ventilacija, dokler bolnik ne okreva. Potrebno je meriti koncentracijo vdihanega kisika. Priporoča se tudi spremljanje saturacije arterijske krvi s kisikom (pulzna oksimetrija).

Didušikov oksid povzroča povečanje tlaka v srednjem ušesu.

Večkratno dajanje didušikovega oksida ali izpostavljenost didušikovemu oksidu lahko povzroči zasvojenost. Previdnost je potrebna pri bolnikih z znano anamnezo zlorabe snovi in pri zdravstvenih delavcih s poklicno izpostavljenostjo didušikovemu oksidu.

Didušikov oksid povzroča inaktivacijo vitamina B₁₂, ki je kofaktor metionin sintaze. Dolgotrajno dajanje didušikovega oksida posledično ovira presnovo folata in zmanjšuje sintezo DNK. Dolgotrajna ali pogosta uporaba didušikovega oksida lahko povzroči megaloblastne spremembe kostnega mozga, mielonevropatijo in subakutno kombinirano degeneracijo hrbtenjače. Didušikovega oksida se ne sme dajati brez natančnega kliničnega nadzora in hematološkega spremljanja. V takih primerih se je treba posvetovati s hematologom.

Hematološka ocena mora vključevati oceno megaloblastnih sprememb v eritrocitih in hipersegmentacije nevtrofilcev. Nevrološka toksičnost se lahko pojavi brez anemije ali makrocitoze in pri ravneh vitamina B₁₂ v okviru normalnega razpona. Pri bolnikih z nediagnosticiranim subkliničnim pomanjkanjem vitamina B₁₂ se je nevrološka toksičnost pojavila po eni sami izpostavitvi didušikovemu oksidu med anestezijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Splošni anestetiki, sedativi, analgetiki

Ob uporabi didušikovega oksida v kombinaciji z drugimi inhalacijskimi anestetiki se zmanjša njegov MAC, s čimer se poveča njegov učinek ter zmanjša količina potrebnega odmerka. Poveča tudi učinek intravenskih anestetikov, sedativov in analgetikov ter tako vodi k zmanjšanju njihovih odmerkov.

Lokalni anestetiki

Didušikov oksid sinergistično sodeluje pri analgetičnem učinku lokalnih anestetikov, ki se uporabljajo za lokalno anestezijo spodnje čeljustnice in tudi na ravni subarahnoidne anestezije.

Metotreksat

Didušikov oksid ima sinergistične učinke na presnovo folne kisline. Poskusi na živalih so pokazali, da se kemoterapevtski učinki metotreksata povečajo, prav tako njegova toksičnost.

Didušikov oksid deluje sinergistično z nedepolarizirajočimi mišičnimi relaksanti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Didušikov oksid lahko vpliva na presnovo folne kisline (glejte poglavje 4.4).

Študije na živalih so pokazale, da visoke koncentracije in/ali dolgotrajna uporaba med zgodnjimi stadiji nosečnosti lahko povzročijo teratogene učinke.

Teratogenih učinkov pri ljudeh niso opazili. Epidemiološki podatki so nezadostni, da bi ocenili možne škodljive učinke na razvoj zarodka/ploda. Zaradi tega uporaba didušikovega oksida v prvih dveh trimesečjih nosečnosti ni priporočljiva. Varno se lahko uporablja med porodom. Ker didušikov oksid prehaja skozi placento, je priporočljivo, da se njegovo dajanje pred porodom pravočasno prekine, da bi se izognili tveganju za hipoksijo ali zapozneli jok novorojenčkov.

Dojenje

Didušikov oksid se lahko uporablja v obdobju dojenja.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu didušikovega oksida na plodnost pri ljudeh. Možnega tveganja za zmanjšano plodnost, povezano s kronično izpostavljenostjo na delovnem mestu, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Didušikov oksid vpliva na kognitivne in psihomotorične sposobnosti.

Po inhaliranju se didušikov oksid hitro izloči iz telesa in neželeni učinki na psihomotorične sposobnosti so 20 minut po izpostavljenosti le redko opazni.

Če se didušikov oksid uporablja kot samostojni analgetik ali sedativ, vožnja ali upravljanje strojev nista priporočljiva vsaj 30 minut po končani uporabi zdravila in dokler zdravnik ne presodi o bolnikovih sposobnostih.

Po anesteziji z didušikovim oksidom ni priporočljivo voziti 24 ur.

4.8 Neželeni učinki

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti: 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 ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	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 (do $< 1/10\,000$)	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		zmanjšana nasičenost s kisikom pri otrocih		megaloblastna anemija; granulocitopenija*		
Psihiatrične motnje		evforija; disforija; omotica ali šibkost				zasvojenost
Bolezni živčevja				mielopatija; polinevropatija; zvišan intrakranialni tlak; krči; glavobol		generalizirani epileptični napadi; mielonevropatija; nevropatija; subakutna degeneracija hrbtenjače
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			občutek pritiska v srednjem ušesu			
Srčne bolezni				aritmije; bradikardija; pljučna hipertenzija; hipotenzija pri novorojenčkih; difuzna hipoksija**		
Bolezni dihal, prsnega koša in				apneja; bronhospazem		

mediastinalnega prostora						
Bolezni prebavil		navzea; bruhanje	flatulenca			

* Pri uporabi več kot 24 ur.

** Takoj po prenehanju vdihavanja didušikovega oksida.

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

Didušikov oksid je treba vedno uporabljati skupaj z zadostno količino kisika, s čimer se zagotovi primerna oskrba organizma s kisikom. Oprema mora omogočati dovajanje kisika v koncentracijah, višjih od 21 %.

Ostanek inhaliranega didušikovega oksida povzroča hipoksemijo in komo.

V primeru hipoksemije, ki je posledica visoke koncentracije vdihanega didušikovega oksida, je treba koncentracijo didušikovega oksida zmanjšati ali prekiniti njegovo dovajanje. Delež kisika je potrebno zvišati in ga dajati, dokler bolnik ne izpolnjuje meril za ustrezno oksigenacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: splošni anestetiki; drugi splošni anestetiki, oznaka ATC: N01AX13

Didušikov oksid ima neposreden in posreden vpliv na sisteme številnih živčnih prenašalcev tako v možganih kot v hrbtenjači (npr. na endogene opioidne receptorje, receptorje GABA ali prenos noradrenalina). Pokazalo se je, da analgetični učinek didušikovega oksida poteka preko α adrenoceptorjev podtipa α_{2A} . Vendar natančni farmakološki mehanizmi analgetičnega učinka dušikovega oksida niso znani.

Anestetični učinek didušikovega oksida je povezan z delovanjem, podobnim drugim zaviralnim snovem, vključno s splošnimi anestetiki, prek aktivacije GABA_A receptorjev in okrepitve delovanja GABA (gama-aminomaslene kisline) ter z blokado nikotinskih receptorjev, ki uravnavajo sproščanje živčnih prenašalcev v osrednjem živčevju.

Stopnja analgetičnega učinka je odvisna od psihološkega stanja bolnika. Učinek na zaznavanje in kognitivne funkcije je odvisen od odmerka didušikovega oksida.

Pri vdihanih koncentracijah do približno 50–60 vol. % ima didušikov oksid naraščajoče analgetične in kognitivne učinke. Pri vdihanih koncentracijah do 50 vol. % didušikov oksid ne kaže izrazitega anestetičnega učinka. Povzroča analgezijo in zavedno sedacijo; bolnik je sproščen.

Pri koncentraciji med 60 do 70 vol. % povzroči blago anestezijo in nezavest, izgubo odzivnosti na verbalno komunikacijo.

Didušikov oksid v kombinaciji z drugimi anestetiki ali analgetiki poveča anestetični učinek.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Didušikov oksid dajemo z vdihavanjem, njegova absorpcija pa je odvisna od tlačnega gradienta (razlik v tlakih) med vdihanim zrakom in pretokom krvi preko predihanih alveolov. Porazdelitev v telesnih tkivih je odvisna od topnosti, ki je določena s porazdelitvenim koeficientom posameznih tkiv.

Didušikov oksid zaradi majhne velikosti molekule in dobre topnosti v maščobah hitro prehaja biološke membrane. Hitro prehaja v pljuča in druga tkiva. Absorpcija skozi sluznico v nosu in dihalnih poteh poteka z difuzijo, ki jo določa razdelitveni koeficient kri/zrak. Odvisna je tudi od perfuzije (pretoka krvi), izmenjave med arterijskim in venskim sistemom ter izločanja sluzi. Hitrost difuzije je odvisna od koncentracijskega gradienta in v 5–15 minutah privede do uravnoveženega stanja. Koncentracija didušikovega oksida v pljučnih alveolah je odvisna od koncentracije v vdihani zmesi s kisikom.

Povečana koncentracija vdihanega didušikovega oksida poveča njegovo razpoložljivost v alveolah. Didušikov oksid je inerten plin - ni ioniziran, ne veže se na plazemske beljakovine in se ne presnavlja. Po koncu izpostavljenosti koncentracija didušikovega oksida v krvi hitro upade - biološki razpolovni čas ($T_{1/2}$) je približno 1 minuta.

Didušikov oksid se izloča predvsem skozi pljuča, v majhni količini tudi skozi kožo. Izločanje ni odvisno od trajanja izpostavljenosti, temveč od ventilacije. Zaradi slabe topnosti v krvi in drugih tkivih sta tako absorpcija kot izločanje hitra, razmeroma hitrejši kot pri drugih inhalacijskih anestetikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti didušikovega oksida temeljijo na objavljenih farmakoloških študijah varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja.

Dolgotrajna neprekinjena izpostavljenost 15 %–50 % koncentraciji didušikovega oksida lahko zaradi motenj v presnovi folne kisline pri ljudeh povzroči embriopatije, nevropatije, hematološke motnje in spremembe imunskega odziva.

Čeprav so visoki odmerki didušikovega oksida pokazali teratogene učinke pri podganah, ta vrsta toksičnosti ni bila dokazana pri ljudeh, ki so bili izpostavljeni terapevtskim odmerkom.

Didušikov oksid ni pokazal mutagenega ali karcinogenega učinka v pogojih, ki ustrezajo terapevtski uporabi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Medicinski didušikov oksid Istrabenz plini, plin za inhaliranje, se lahko daje v kombinaciji z zrakom, medicinskim kisikom in halogeniranimi inhalacijskimi anestetiki.

Zdravilo Medicinski didušikov oksid Istrabenz plini podpira gorenje in lahko povzroči intenzivno vnetljivost oblačil, vključno z nekaterimi materiali, ki so na zraku običajno nevnetljivi. V prisotnosti olj, maziv, katranastih snovi in številnih plastičnih mas predstavlja resno nevarnost.

Tako kot pri drugih anestetičnih plinih je treba zagotoviti ustrezno prezračevanje prostorov, v katerih se uporablja didušikov oksid. Na splošno so specialisti, ki uporabljajo didušikov oksid, poučeni, da se morajo izogibati neposrednemu vdihavanju zraka, ki ga izdihujejo bolniki, če so mu izpostavljeni dlje časa.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za dolgotrajno shranjevanje je priporočljivo temperaturno območje od –20 do +40 °C. Jeklenke so lahko za krajši čas izpostavljene temperaturam do +60 °C.

Jeklenke shranjujte v dobro prezračenem prostoru, namenjenem za shranjevanje medicinskih plinov.

Jeklenke shranjujte pod streho, zavarovane pred vremenskimi vplivi in vetrom, v suhem stanju in čiste ter ločeno od vnetljivih snovi.

Zaščitite jih pred tresenjem in padci.

Jeklenke, ki vsebujejo različne vrste plinov, shranjujte ločeno. Polne in prazne jeklenke shranjujte ločeno.

Prevoz jeklenk

Jeklenke morate prevažati z ustrezno opremo, ki jih ščiti pred nevarnimi udarci in padci ter jih ohranja v pokončnem položaju.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja in ventili (vključno z materialom)

Prostornina jeklenke/snopa jeklenk, merjena z vodo, v litrih	Tip in material ventila	Material jeklenke	Masa polnjenja (kg)	Prostornina didušikovega oksida v litrih (pod tlakom 1 bar in pri temperaturi 15 °C)
10	klasični ventil iz kromirane medenine	jeklo	7,5	4050
10	RPV* ventil iz kromirane medenine	jeklo	7,5	4050
40	klasični ventil iz kromirane medenine	jeklo	30	16 200
40	RPV* ventil iz kromirane medenine	jeklo	30	16 200
50	klasični ventil iz kromirane medenine	jeklo	37,5	20 250
50	RPV* ventil iz kromirane medenine	jeklo	37,5	20 250
16 x 50	klasični ventil iz kromirane medenine	jeklo, spoj jeklenk - nerjaveče jeklo	600	324 000

16 x 50	RPV* ventil iz kromirane medenine	jeklo, spoj jeklenk - nerjaveče jeklo	600	324 000
---------	-----------------------------------	---------------------------------------	-----	---------

* ventil za preostali tlak (RPV – Residual Pressure Valve)

Opomba: ventil za odvzem plina ima navoj G3/8''.

Barva jeklenk

Telo jeklenke je bele barve, rama jeklenke je modra.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo/ravnanje z zdravilom Medicinski didušikov oksid Istrabenz plini

Nikdar ne uporabljajte maziv, olj ali podobnih snovi za mazanje vijačnih navojev, ki se zatikajo ali če je napravo za dovajanje težko namestiti.

Ventilov in pripadajoče opreme se dotikajte samo s čistimi in nemastnimi rokami (npr. ne uporabljajte kreme za roke).

Priprava za uporabo

Uporabljajte samo napravo za dovajanje, ki je namenjena za medicinski didušikov oksid.

Prepričajte se, da je površina za priklop čista in da je tesnilna podložka ali »O-tesnilo« (če je nameščeno) v dobrem stanju.

Ventila ne smete odpirati sunkovito.

Preverite tesnost v skladu z navodili, priloženimi regulatorju tlaka. Puščanja iz ventila ali naprave ne poskušajte odpraviti na noben drug način kot z namestitvijo nove tesnilne podložke ali »O-tesnila«.

V primeru puščanja je treba zapreti ventil in odstraniti regulator tlaka.

Uporaba jeklenk

V prostorih, kjer se uporablja medicinski didušikov oksid, se ne sme kaditi ali uporabljati odprtega ognja.

Medicinski plini se uporabljajo izključno za medicinsko uporabo.

Jeklenke je treba varno pritrditi (npr. z verigo), da se prepreči nenameren padec.

Jeklenke ne izpraznite popolnoma, da preprečite kontaminacijo. V jeklenki naj ostane preostali tlak 3-5 barov.

Navodila za odstranjevanje

Prazne jeklenke ne zavržite. Prevzel jih bo dobavitelj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ISTRABENZ PLINI d.o.o.
Bertoki, Sermin 8A
6000 Koper
Slovenija

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

H/25/03235/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 9. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 5. 2025