

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

Diltiazem Alkaloid[®], 90 mg, таблете са продуженим ослобађањем
ИНН: *diltiazem*

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна таблета са продуженим ослобађањем садржи 90 mg дилтиазем-хидрохлорид

Помоћне супстанце са потврђеним дејством: рицинусово уље, хидрогенизовано; лактоза, монохидрат.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Таблета са продуженим ослобађањем.

Diltiazem Alkaloid, 90 mg таблете са продуженим ослобађањем су беле, округле, биконвексне таблете са подеоном линијом са једне стране.

Подеона линија није намењена за ломљење таблете.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

- Симптоматска коронарна болест срца:
 - Хронична стабилна ангина пекторис (ангина у напору)
 - Нестабилна ангина пекторис (крешендо ангина, ангина у миру)
 - Вазоспастична ангина пекторис (Принзметалова ангина, варијантна ангина)
- Хипертензија

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Уколико није прописано другачије, за одрасле особе важе следеће препоруке за дозирање:

Коронарна болест срца

Два пута дневно једна таблета са продуженим ослобађањем (што одговара 180 mg дилтиазем-хидрохлорида дневно).

У случају недовољног дејства, доза може постепено да се повећава на максималних 360 mg дилтиазем-хидрохлорида дневно.

У случају дуготрајне терапије и трајног терапијског ефекта препоручује се да се у размацима од 2-3 месеца провери, да ли дневна доза лека може да се смањи.

Хипертензија

Два пута дневно једна филм таблета са продуженим ослобађањем (што одговара 180 mg дилтиазем-хидрохлорида дневно).

У случају недовољног смањења крвног притиска, доза може постепено да се повећава на максималних 360 mg дилтиазем-хидрохлорида дневно.

Након постизања стабилног антихипертензивног ефекта препоручује се да се провери могућност смањења дозе.

Код пацијената са поремећајем функције јетре и/или бубрега као и код старијих пацијената дилтиазем мора да се дозира пажљиво.

Начин примене

Таблете са продуженим ослобађањем треба прогутати целе без жвакања са доста течности (једна чаша воде), најбоље после оброка.

Трајање терапије

Терапија са дилтиаземом је обично дуготрајна.

До прекида или измене у дозирању сме доћи само по препоруци лекара.

Обустављање терапије дилтиаземом, нарочито код пацијената са ангином пекторис, не сме да буде нагло, већ постепено.

4.3. Контраиндикације

Дилтиазем-хидрохлорид не сме да се узима у случају:

- преосетљивости (алергија) на дилтиазем-хидрохлорид или на неку од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1
- AV блока II или III степена, SA блока II или III степена, синдрома болесног синусног чвора, осим код пацијената са пејсмејкером
- шока
- акутног инфаркта миокарда са компликацијама (брадикардија, изражена хипотензија, инсуфицијенција левог срца)
- манифестне срчане инсуфицијенције
- атријалне фибрилције/атријалног флатера и истовременог постојања WPW синдрома (повећани ризик од настанка коморске тахикардије)
- брадикардије (срчана фреквенција у мировању мања од 50 откуцаја у минути)
- трудноће и дојења (видети одељак 4.6)
- истовремене примене са инфузијом дантролена (видети одељак 4.5)
- истовремене примене са ивабрадином (видети одељак 4.5)

За време терапије леком Diltiazem Alkaloid не треба давати истовремено интравенски бета блокаторе.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Саветује се пажљив лекарски надзор код пацијената са:

- AV блоком I степена или SA блоком I степена (ризик од егзацербације и ретко од комплетног блока)
- поремећајем интравентрикуларне проводљивости (нпр. блок леве или десне гране)
- брадикардијом (ризик од егзацербације)
- хипотензијом (систолни притисак испод 90 mmHg)
- оштећеном функцијом јетре или бубрега као и код старијих пацијената (продужење полувремена елиминације). Ове пацијенте треба пажљиво пратити у погледу крвног притиска и срчане фреквенце и ако је потребно, прилагодити дозу (видети одељак 4.2)
- истовременом оралном терапијом бета блокаторима (видети одељак 4.5).

У случају истовремене терапије дилтиазема са карбамазепином, мидазоламом, триазоламом, алфентанилом, теофилином, циклоспорином А, дигоксином или дигитоксином треба превентивно обратити пажњу на симптоме предозирања овим лековима (видети одељак 4.5).

Пре увођења у општу анестезију, анестезиолог мора бити обавештен да је пацијент на терапији дилтиаземом. Услед примене анестетика, блокатори калцијумских канала могу изазвати депресију контрактилности, проводљивости и аутоматизма срца као и васкуларну дилатацију.

Блокатори калцијумских канала као што је дилтиазем могу бити повезани са променама расположења, укључујући депресију.

Као и други блокатори калцијумских канала, дилтиазем делује инхибиторно на мотилитет црева. Због тога се мора користити с опрезом код пацијената са ризиком од интестиналне опструкције. Остаци таблета са продуженим ослобађањем могу доспети у столицу пацијента, што је свакако без клиничког значаја.

Лечење високог крвног притиска овим леком захтева редовну лекарску контролу.

Пажљиво праћење је неопходно код пацијената са латентним манифестним *диабетес меллитус*-ом због могућег повећања вредности глукозе у крви.

Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, недостатком лактазе или глюкозно-галактозном малапсорпцијом не смеју користити овај лек.

Лек Diltiazem Alkaloid садржи ричинусово уље које може изазвати стомачне тегобе и дијареју.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Треба узети у обзир следеће интеракције:

Дантролен (интравенски)

У експерименту на животињама је забележена летална вентрикуларна фибрилација при истовременој интравенској примени верапамила и дантролена. Због тога треба избегавати истовремену интравенску примену дантролена и дилтиазема (видети одељак 4.3).

Литијум

Дилтиазем може да повећа осетљивост на литијум (неуротоксичност).

Дилтиазем-хидрохлорид може да појача дејство истовремено примењених лекова за смањење крвног притиска.

Код истовремене примене дилтиазема и лекова који смањују снагу миокарда, снижавају фреквенцу срца и/или инхибирају спровођење импулса (AV проводљивост) (нпр. бета блокатори, антиаритмици или срчани гликозиди) могуће је појачавање дејства, нпр. већи степен AV блока, смањење срчане фреквенце, тешко смањење крвног притиска као и евентуална појава срчане инсуфицијенције.

Зато је код истовремене примене дилтиазем-хидрохлорида и ових лекова индиковано пажљиво праћење пацијента. За време терапије дилтиазем-хидрохлоридом не давати истовремено интравенски бета блокаторе (видети одељак 4.3).

Дилтиазем-хидрохлорид може да инхибира метаболизам лекова који се метаболишу преко одређених ензима цитохрома P-450, нарочито оних из породице цитохрома 3A. Ту спадају инхибитори HMG CoA редуктазе који се метаболишу преко CYP3A4, као што су нпр. симвастатин, ловастатин или аторвастатин. Ово може довести до повећаног и/или продуженог дејства укључујући и нежељена дејства тих лекова (нпр. рабдомиолиза, миозитис или хепатитис). Ако је могуће, са дилтиаземом

треба заједно користити статин који се не метаболише путем CYP3A4; у супротном је потребно пажљиво праћење знакова и симптома могуће токсичности статина.

Инхибитори mTOR (*engl. mammalian target of rapamycin - рапамицинско место везивања код сисара*): Након истовремене оралне примене 10 mg сиrolимуса у облику раствора и 120 mg дилтиазема, C_{max} и ПИК сиrolимуса (CYP3A4 супстрат) повећали су се 1,4, односно и 1,6 пута. Дилтиазем може повећати концентрацију еверолимуса у крви инхибирањем метаболизма преко CYP3A4 или инхибирањем транспорта еверолимуса из ћелија црева помоћу Р-гликопротеина.

Смањење дозе mTOR индуктора, као што су сиrolимус, темсиrolимус или еверолимус, може бити потребно уколико се истовремено примењују са дилтиаземом.

За време истовремене терапије дилтиазем-хидрохлоридом, може се повећати вредност карбамазепина, алфентанила, теофилина, циклоспорина А као и дигоксина и дигитоксина у плазми. Зато превентивно треба обратити пажњу на симптоме предозирања овим лековима, евентуално одредити концентрацију лека у плазми и ако је потребно смањити дозу активне супстанце (видети одељак 4.4).

Дилтиазем доводи до значајног повећања плазма концентрације и продужења полувремена елиминације мидазолама и триазолама. Саветује се посебан опрез када се пацијентима на терапији дилтиаземом прописују краткоделујући бензодиазепини који се метаболишу путем CYP3A4 (видети одељак 4.4).

Рифампицин: Постоји ризик од смањења плазма концентрације дилтиазема након започињања терапије рифампицином. Треба пажљиво пратити пацијента при започињању или прекиду терапије рифампицином.

Деривати нитрата: Може доћи до појачаног хипотензивног дејства и осећаја слабости (додатни вазодилататорни ефекат). Код свих пацијената на терапији блокаторима калцијумских канала, деривате нитрата треба увести само уз постепено повећавање дозе.

Истовремена терапија са антагонистима алфа-адренергичких рецептора може изазвати или погоршати већ постојећу хипотензију. Комбиновану терапију дилтиазема и антагониста алфа-адренергичких рецептора треба размотрити само уз пажљиво праћење вредности крвног притиска.

У случају истовременог давања дилтиазем-хидрохлорида и мидазолама или алфентанила може бити продужено постоперативно трахеално време екстубације.

У случају истовремене примене дилтиазем-хидрохлорида и циметидина или ранитидина може доћи до пораста концентрације дилтиазема-хидрохлорида у плазми. Треба пажљиво пратити пацијенте на терапији дилтиаземом при започињању или прекиду терапије антагонистима H₂-рецептора. Може бити неопходно прилагођавање дневне дозе дилтиазема.

У случају истовремене примене дилтиазем-хидрохлорида и инхалационих анестетика у ретким случајевима може доћи до хипотензије или брадикардије.

Дилтиазем-хидрохлорид смањује клиренс нифедипина. У случају истовремене терапије индиковано је пажљиво праћење пацијената, евентуално смањење дозе нифедипина.

У случају истовремене терапије са диазепамом могуће је смањење концентрације дилтиазем-хидрохлорида у плазми, чији је узрок вероватно смањење ресорпције.

Истовремена примена са ивабрадином је контраиндикована због додатног ефекта дилтиазема на смањење срчане фреквенце (видети одељак 4.3).

Када се примењује заједно са фенитоином, дилтиазем може повећати концентрацију фенитоина у плазми.

Препоручују се праћење фенитоина у плазми.

Истовремену примену ацетилсалицилата (ASA i LAS) са дилтиаземом треба размотрити са опрезом због повећаног ризика од крварења услед потенцијалног адитивног ефекта на агрегацију тромбоцита.

Кардиоваскуларни ефекти као што је хипотензија при интравенској примени јонских контрастних средстава, могу се повећати код пацијената који су на терапији дилтиаземом.

Посебан опрез је потребан код пацијената који истовремено примају дилтиазем и рентген контрастна средства.

Дилтиазем зато не треба примењивати заједно са неком од наведених супстанци без јасних препорука лекара.

Напомена:

Након трансплантације посебно обратити пажњу:

Концентрација циклоспорина А у плазми може да се повећа при истовременој терапији са дилтиаземом. При трајној терапији циклоспорином А и дилтиазем-хидрохлоридом (орално) потребно је редуковати дозе циклоспорина А ради одржавања константних вредности циклоспорина А у плазми. Редуковање дозе мора бити индивидуално под контролом концентрације циклоспорина А помоћу специфичне методе (нпр. помоћу моноклонских антитела).

Опште информације које треба узети у обзир

Због могућности адитивних ефеката, код пацијената који добијају дилтиазем заједно са другим лековима за које је познато да могу да утичу на срчану контрактилност и/или спровођење импулса, потребан је посебан опрез и пажљива титрација дозе.

Дилтиазем се метаболише путем СYP3A4. У случајевима заједничке примене са јачим инхибитором СYP3A4 постоје извештаји о знатном повећању (мање од два пута) концентрације дилтиазема у плазми. Дилтиазем је такође и инхибитор СYP3A4 изоформи. Заједничка примена са другим СYP3A4 супстратима може да доведе до повећања плазма концентрације оба примењена лека. Заједничка примена дилтиазема са неким индуктором СYP3A4 може да доведе до смањења концентрације дилтиазема у плазми.

Глукокортикоиди (метилпреднизолон): инхибиција метаболизма метилпреднизолона (СYP3A4) и инхибиција Р-гликопротеина. У случају увођења терапије са метилпреднизолом, пацијента треба адекватно пратити. Можда ће бити неопходно прилагођавање дозе метилпреднизолона.

Сок од грејпфрута треба пратити због повећаних нежељених дејстава дилтиазема. Ако се сумња на интеракцију сок од грејфрута треба избегавати.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

За време трудноће и дојења дилтиазем-хидрохлорид се не сме узимати.

Трудноћа

Не постоји довољно искустава о примени дилтиазем-хидрохлорида на трудницама. Након примене дилтиазем-хидрохлорида у првом триместру, код два случаја постоје извештаји о кардиоваскуларним дефектима код новорођенчади. Студије спроведене на животињама са дилтиазем-хидрохлоридом показале су репродуктивну токсичност укључујући тератогене ефекте (видети одељак 5.3). Из тог разлога је контраиндиковано узимање дилтиазем-хидрохлорида у трудноћи (видети одељак 4.3). Код жена у репродуктивном периоду пре терапије са дилтиазем-хидрохлоридом мора се искључити могућа трудноћа. За време терапије дилтиазем-хидрохлоридом морају бити предузете одговарајуће мере контрацепције.

Дојење

С обзиром да се излучује у мајчино млеко, контраиндикована је примена дилтиазема за време дојења. Ако се примена дилтиазем-хидрохлорида сматра неопходном мора се прекинути дојење (видети одељак 4.3).

Фертилитет

На основу *in vivo* и *in vitro* студија (видети одељак 5.3) у случају дуготрајне примене дилтиазем хидрохлорида, не могу се искључити реверзибилни поремећаји фертилитета мушкараца.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Овај лек може и у случају уобичајене употребе да промени способност реаговања, наруши способност активног учешћа у саобраћају, руковања машинама или рада без сигурног ослонаца. Ово у појачаној мери важи на почетку терапије, код повећања дозе и промене лека као и у интеракцији са алкохолом. Нису спроведене одговарајуће студије.

4.8. Нежељена дејства

Нежељена дејства су класификована према учесталости на следећи начин: веома често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$, $< 1/10$), повремено ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), веома ретко ($< 1/10000$), непознато (не може се проценити на основу доступних података).

	Веома често	Често	Повремено	Ретко	Веома ретко	Непознато
<i>Поремећаји крви и лимфног система</i>					Алергијске реакције као што су еозинофилија и лимфаденопатија	Тромбоцитопенија
<i>Поремећаји метаболизма и исхране</i>					Хипергликемија***	
<i>Психијатријск и поремећаји</i>				Нервоза, инсомнија, халуцинације, депресивне промене расположења збуњеност, поремећај сна		Промене расположења (укључујући депресију)
<i>Поремећаји нервног система</i>		Главобоља, вртоглавица умор, осећај слабости				Екстрапирамидални синдром, миоклонус
<i>Кардијални поремећаји</i>		АВ блок** (I, II или III)	Брадикардија**		SA блок**, хипотензија,	

		степен; блок гране Хисовог снопа), палпитације, едеми око скочног зглоба			синкопа, смањен минутни волумен срца или срчана инсуфицијен ција	
<i>Васкуларни поремећаји</i>		Налети црвенила	Ортостатска хипотензија			Васкулитис (укључујући леукоцитоклас тични васкулитис)
<i>Гастроинтес тинални поремећаји</i>		Опстипација диспепсија, гастрични бол, наузеја	Гастроинтес иналне тегобе (повраћање, горушица, дијареја)	Сува уста	Хиперплазија гингиве	
<i>Хепатобилија рни поремећаји</i>			Повећање вредности ензима јетре (AST, ALT, LDH, γ -GT и алкалне фосфатазе као знака акутног оштећења јетре *			Хепатитис
<i>Поремећаји коже и поткожног тквива</i>		Еритем, алергијске кожне реакције као што су црвенило коже, свраб и егзантем		Уртикарија	Тешке алергијске кожне реакције као што су <i>erythema exsudativum multiforme</i> , <i>Stevens- Johnson</i> -ов синдром, епидермална некролиза (<i>Lyell</i> -ов синдром), промене на кожи налик на <i>lupus erythematosus</i>	Фотосензитивн ост (укључујући лихеноидну кератозу делова коже изложених сунцу), ангионеуротск и едем, осип, знојење, ексфолијативн и дерматитис, акутна егзантематозна пустулоза, повремено <i>erythema desquamativum</i> са или без повишене телесне температуре

<i>Поремећаји репродуктивн ог система и дојки</i>					Поремећај потенције	Гинекомастија
<i>Општи поремећаји и реакције на месту примене</i>	Перифе рни едеми	Општи поремећај расположењ а				

За време дужег трајања терапије може веома ретко да се јави хиперплазија гингива (водити рачуна о оралној хигијени) која се након укидања дилтиазема потпуно повлачи.

*Препоручује се да се параметри функције јетре проверавају у правилним размацима.

**Нарочито у вишем опсегу доза и/или у случају постојећег обољења срца.

***На ово би пре свега требало да обрате пажњу пацијенти који имају дијабетес меллитус.

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије

Национални центар за фармаковигиланцу

Војводе Степе 458, 11221 Београд

Република Србија

факс: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alimc.gov.rs

e-mail: nezelenereakcije@alimc.gov.rs

4.9. Предозирање

Предозирање дилтиазем-хидрохлоридом може довести до тешке хипотензије, брадикардије са или без изоритмичке дисоцијације, срчане инсуфицијенције, AV блока све до срчаног застоја.

Терапијске мере у случају предозирања

До сада није познат специфичан антидот; терапија зависи од клиничких симптома.

Треба искористити све могућности примарне елиминације путем гастричне лаваже, повраћања итд.

Витални параметри морају да се прате тј. коригују у условима интензивне неге у случају:

- пада крвног притиска: постављање пацијента у хоризонтални положај, надокнада волумена, евентуално интравенско давање симпатомиметика (нпр. допамин, добутамин, норадреналин)
- брадикардије, AV блока II или III степена: интравенско давање парасимпатолитика (нпр. атропина) или симпатомиметика (нпр. орципреналин), евентуално привремена терапија пејсмејкером
- знакова срчане инсуфицијенције: компензација интравенским давањем гликозида дигиталиса, диуретика, евентуално терапија пејсмејкером или дефибрилација.

Секундарна елиминација: континуирана мембранска сепарација плазме помоћу плазмаферезе са хуманим албумином.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Блокатори калцијумских канала

АТЦ шифра: C08DB01

Дилтиазем-хидрохлорид спада у групу блокатора калцијумских канала. Ови лекови блокирају улазак калцијума кроз ћелијску мембрану. Дилтиазем-хидрохлорид делује као блокатор калцијумских канала глатке мускулатуре, нарочито крвних судова. Због вазодилатације дилтиазем-хидрохлорид изазива смањење укупног периферног отпора, чиме се смањује накнадно оптерећење срца (смањење *афтерлоад*-а). Доводи до смањења крвног притиска.

Дилтиазем-хидрохлорид као блокатор калцијумских канала има изражени ефекат на миокард. У терапијским концентрацијама, дилтиазем-хидрохлорид има директно негативно хронотропно дејство на срце, тако да инхибира рефлексно повећање срчане фреквенције. Дилтиазем-хидрохлорид такође успорава атриовентрикуларно спровођење. Доводи до негативног инотропног ефекта контрактилности миокарда.

5.2. Фармакокинетички подаци

Након оралне примене дилтиазем-хидрохлорид се ресорбује из гастроинтестиналног тракта 80 до 90%.

Дилтиазем-хидрохлорид подлеже интензивном метаболизму првог проласка, тако да је системска биорасположивост само око 40%. Максимална концентрација дилтиазем-хидрохлорида у плазми код оралног давања постиже се након 3 до 4 сата. Волумен дистрибуције дилтиазем-хидрохлорида износи око 5 L/kg телесне масе. Везивање за протеине плазме износи 70 до 85%, при чему се 35 до 40% везује за албумине.

Дилтиазем-хидрохлорид се скоро у потпуности метаболише у јетри следећим начинима биотрансформације:

- деацетилација у примарне метаболите I
- оксидативна O- и N -деметилација
- коњугација фенолских метаболита.

У поређењу са непромењеном супстанцом, примарни метаболити N-дезметил-дилтиазем и дезацетил-дилтиазем показују слабије фармаколошко дејство, око 20% односно око 25 до 50% ефикасности дилтиазем-хидрохлорида. Остали метаболити су фармаколошки неактивни. У случају да постоје поремећаји функције јетре може се очекивати одложен метаболизам.

Дилтиазем-хидрохлорид се излучује путем бубрега у облику својих коњугованих метаболита око 70%, а у неметаболизованом облику мање од 4%, остатак се елиминише путем фецеса.

Полувреме елиминације дилтиазем-хидрохлорида износи у просеку 6 сати, мада може да варира у распону од 2 до 11 сати. Полувреме елиминације дилтиазем-хидрохлорида може да буде продужено нарочито код старијих пацијената и пацијената са поремећајем функције јетре.

Код поновљене апликације, дилтиазем-хидрохлорид, као и метаболит дезацетил-дилтиазем показују незнатну акумулацију у плазми.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Детаљна испитивања мутагености у *in vivo* и *in vitro* условима као и канцерогености *in vivo* дала су негативне резултате.

Дилтиазем-хидрохлорид је код мишева, пацова и зечева имао је ембриолеталне и тератогене ефекте (малформације кичме и екстремитета) и смањио је фертилитет код пацова. Додатно је код пацова

након интраперитонеалног давања великих доза уочена је мала инциденција кардиоваскуларних дефеката. Примена лека на крају гравидитета доводила је код пацова до дистокије и до повећане перинаталне смртности потомства.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Лактоза, монохидрат 200;
Лактоза, монохидрат 100;
Рицинусово уље, хидрогенизовано;
Макрогол 6000;
Магнезијум-стеарат.

6.2. Инкомпатибилност

Нису познате инкомпатибилије.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Овај лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање је блистер Al/PVC, сваки блистер садржи 10 таблета са продуженим ослобађањем.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 3 блистера по 10 таблета са продуженим ослобађањем (укупно 30 таблета са продуженим ослобађањем) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Сву неискоришћену количину лека и отпадног матерјала након његове употребе треба уклонити, у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Праховска 3,
Београд

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број последње обнове дозволе:
515-01-04262-17-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 10.11.2002.

Датум последње обнове дозволе: 07.06.2018.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Јун, 2018.