

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Isacor[®]; 2,5 mg/mL; rastvor za injekciju

INN: verapamil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 2,5 mg verapamil-hidrohlorida.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Rastvor, praktično bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija paroksizmalne supraventrikularne tahikardije i redukcija ventrikularnog ritma kod atrijalnog flatera/fibrilacije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli: Inicijalna doza od 5-10 mg se primenjuje sporom intravenskom injekcijom tokom perioda od 2 minuta, uz konstantno praćenje stanja pacijenta i ukoliko je moguće praćenjem EKG-a i krvnog pritiska pacijenta. Ako je potrebno, na primer kod paroksizmalne tahikardije, dodatnih 5 mg se može dati nakon 5 do 10 minuta.

Deca: Primena kod dece se uvek mora sprovoditi pod praćenjem EKG-a.

Deca uzrasta od 0-1 godine: 0,1-0,2 mg/kg telesne mase (uobičajena pojedinačna doza u rasponu: 0,75-2 mg).

Deca od 1-15 godina: 0,1-0,3 mg/kg telesne mase (uobičajena pojedinačna doza u rasponu: 2-5 mg).

Ukoliko izostane terapijski odgovor, doza se može ponoviti nakon 30 minuta. Veliki broj slučajeva se stavlja pod kontrolu davanjem doza iz donjeg opsega doza. Davanje spore i.v. injekcije bi trebalo prekinuti po dobijanju željenog efekta.

Starije osobe: Dozu treba primenjivati najkraće tokom 3 minuta kako bi se minimizirao rizik od neželjenih dejstava leka.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega: značajna oštećenja funkcije jetre i bubrega ne bi trebalo da povećavaju efekte pojedinačne intravenske doze, ali mogu produžiti njeno dejstvo.

Za upotrebu sa beta blokatorima, videti odeljke 4.3 i 4.4.

Način primene:

Spora intravenska injekcija.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Kardiogeni šok; akutni infarkt miokarda sa komplikacijama (bradikardija, značajna hipotenzija ili insuficijencija leve komore); drugi ili treći stepen AV bloka (osim kod pacijenata sa ugrađenim veštačkim ventrikularnim pejsmejkerom); sinoatrijalni blok; sindrom bolesnog sinusa (osim kod pacijenata sa ugrađenim veštačkim ventrikularnim pejsmejkerom); nekompenzovana srčana insuficijencija; bradikardija manja od 50 otkucaja/min; hipotenzija – sistolni pritisak manji od 90 mmHg; istovremena primena intravenskih beta blokatora.

Kod pacijenata sa atrijalnim flaterom/fibrilacijom u prisustvu akcesornog puta sprovođenja (npr. WPW sindrom) može se razviti povećana provodljivost, pa se javlja ventrikularna tahikardija.

Kombinacija sa ivabradinom (videti odeljak interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija);

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Verapamil može uticati na sprovođenje impulsa. Iz tog razloga, verapamil treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa bradikardijom ili AV blokom prvog stepena. Verapamil može da utiče na kontraktilnost leve komore; ovaj efekat je mali i obično nije važan, ali može pojačati ili pogoršati srčanu insuficijenciju. Kod pacijenata sa slabom funkcijom komore, verapamil treba davati tek nakon što se srčana insuficijencija dovede pod kontrolu adekvatnom terapijom (npr. digitalis).

Iako farmakokinetika verapamila kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije promenjena, treba biti oprezan i preporučuje se pažljivo praćenje stanja pacijenta. Verapamil se ne može ukloniti dijalizom.

Potreban je oprez pri lečenju inhibitorima HMG CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin) kod pacijenata koji uzimaju verapamil. Kod ovih pacijenata doziranje je potrebno započeti najnižom mogućom dozom verapamila, i naknadno titrirati. Ako se verapamil dodaje pacijentima koji već uzimaju inhibitore HMG CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin), pročitati Sažetak karakteristika leka odgovarajućeg statina.

Koristiti sa oprezom kod oboljenjau kojima je pogođena neuromuskularna transmisija (miastenia gravis, *Lambert-Eaton* sindrom, uznepredovana *Duchenne*-ova mišićna distrofija).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U retkim slučajevima je došlo do ozbiljnih neželjenih kada su pacijentima sa teškom kardiomiopatijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom ili skorašnjim infarktom miokarda, intravenski davani beta-adrenergički blokatori ili dizopiramid istovremeno sa intravenskim verapamil-hidrohloridom.

Istovremena primena verapamil-hidrohlorida sa lekovima koji smanjuju adrenergičnu funkciju može dovesti do dodatnog hipotenzivnog odgovora.

In vitro metaboličke studije pokazuju da se verapamil-hidrohlorid metaboliše citohromom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. Verapamil takođe inhibira CYP3A4 enzim i P-glikoprotein (P-gp). Klinički značajne interakcije su zabeležene kod inhibitora CYP3A4, izazivajući povećanje koncentracije verapamil-hidrohlorida u plazmi, dok su induktori CYP3A4 izazivali snižavanje nivoa verapamil-hidrohlorida, stoga treba pratiti interakcije lekova kod pacijenata.

U nastavku su date potencijalne interakcije sa verapamilom:

Acetilsalicilna kiselina

Istovremena primena verapamila sa acetilsalicilnom kiselinom može povećati rizik od krvarenja.

Alfa blokatori

Verapamil može povećati koncentraciju prazosina i terazosina u plazmi što može imati aditivni hipotenzivni efekat.

Antiaritmici

Verapamil može neznatno da smanji klirens flekainida u plazmi, dok flekainid nema nikakvog uticaja na klirens verapamila u plazmi.

Verapamil može povećati koncentracije hinidina u plazmi.

Kombinacija verapamila i antiaritmika može dovesti do aditivnih kardiovaskularnih efekata (npr. AV blok, bradikardija, hipotenzija, infarkt miokarda). Dodatan oprez se savetuje u slučaju istovremene primene verapamila sa drugim antiaritmikima, bilo kojim načinom primene.

Antikonvulzivi

Verapamil može povećati koncentracije karbamazepina u plazmi. Ovo može dovesti do pojave neželjenih dejstava kao što su diplopija, glavobolja, ataksija ili vrtoglavica. Verapamil takođe može povećati koncentracije fenitoina u plazmi.

Antidepresivi

Verapamil može povećati koncentracije imipramina u plazmi.

Antidijabetici

Verapamil može povećati plazma koncentraciju glibenklamida (gliburida).

Antiinfektivni

Rifampicin može smanjiti koncentracije verapamila u plazmi, što može dovesti do smanjenja hipotenzivnog efekta. Eritromicin, klaritromicin i telitromicin mogu povećati koncentracije verapamila u plazmi.

Antineoplastici

Ne postoji značajna razlika između farmakokinetičkih parametara doksorubicina prilikom istovremene intravenske primene verapamila.

Barbiturati

Fenobarbiton može smanjiti koncentracije verapamila u plazmi.

Benzodiazepini i ostali anksiolitici

Verapamil može povećati plazma koncentracije buspirona i midazolama.

Beta blokatori

Verapamil može povećati koncentracije metoprolola i propranolola u plazmi što može dovesti do aditivnih kardiovaskularnih efekata (npr. AV blok, bradikardija, hipotenzija, srčana insuficijencija).

Verapamil ne treba davati u kombinaciji sa intravenskim beta blokatorima i posebna pažnja se mora obratiti u slučaju da se verapamil kombinuje sa oralnim beta blokatorima.

Srčani glikozidi

Verapamil može povećati koncentracije digitoksina i digoksina u plazmi. Dokazano je da verapamil povećava koncentraciju digoksina u serumu i treba biti oprezan u pogledu toksičnosti digitalisa. Koncentraciju digitalisa treba utvrditi i smanjiti dozu glikozida, ako je potrebno.

Kolhicin

Kolhicin je supstrat za CYP3A i za efluks transporter, P-glikoprotein (P-gp). Verapamil je poznat po tome što inhibira CYP3A i P-gp. Kada se zajedno primenjuju verapamil i kolhicin, inhibicija P-gp i/ili CYP3A od

strane verapamila može da dovede do povećanog izlaganja kolhicinu. Ne preporučuje se kombinovana upotreba.

Antagonisti H₂ receptora

Cimetidin može povećati koncentracije verapamila u plazmi nakon intravenske primene verapamila.

HIV antivirusni lekovi

Zbog potencijalnog metaboličkog inhibitornog efekta nekih od antivirusnih HIV lekova, poput ritonavira, koncentracije verapamila u plazmi se mogu povećati. Primenjivati oprezno ili smanjiti doze verapamila.

Imunosupresivi

Verapamil može povećati koncentracije ciklosporina, everolimusa, sirolimusa i takrolimusa u plazmi.

Inhalacioni anestetici

Kada se koriste istovremeno, inhalacioni anestetici i antagonisti kalcijuma, kao što je verapamil-hidrohlorid, svaki treba pažljivo da bude titriran da bi se izbegli aditivni kardiovaskularni efekti (npr. AV blok, bradikardija, srčana insuficijencija, hipotenzija).

Lekovi za snižavanje koncentracije lipida

Verapamil može povećati koncentraciju atorvastatina, lovastatina i simvastatina.

Terapiju inhibitorima HMG CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin) kod pacijenta koji uzimaju verapamil, treba započeti sa najnižom mogućom dozom i postepeno povećavati. Ako se pacijenti već leče inhibitorima HMG CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin), trebalo bi razmotriti smanjenje doze statina i retitirati u odnosu na koncentracije holesterola u serumu.

Dokazano je da atorvastatin povećava koncentraciju verapamila. Iako nema direktnog *in vivo* kliničkog dokaza, postoji znatan potencijal kod verapamila da značajno utiče na farmakokinetiku atorvastatina na sličan način kao simvastatin ili lovastatin. Savetuje se oprez prilikom istovremene primene atorvastatina i verapamila.

Fluvastatin, pravastatin i rosuvastatin se ne metabolišu putem CYP3A4 i mala je verovatnoća da interaguju sa verapamilom.

Litijum

Serumske koncentracije litijuma mogu biti smanjene. Međutim može se povećati osetljivost na litijum što uzrokuje povećanu neurotoksičnost.

Neuromuskularni blokatori u anesteziji

Efekti mogu biti pojačani.

Lekovi koji se vezuju za proteine

Pošto verapamil hidrohlorid ima visok afinitet vezivanja za proteine plazme, treba ga primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji primaju druge lekove sa visokim afinitetom vezivanja za proteine plazme.

Agonisti serotoninskih receptora

Verapamil može povećati koncentracije almotriptana u plazmi.

Teofilin

Verapamil može povećati plazma koncentraciju teofilina.

Urikozurici

Sulfinpirazon može smanjiti koncentracije verapamila u plazmi, što može smanjiti efekat snižavanja krvnog pritiska.

Antikoagulansi

Dabigatran ↑ dabigatran (C_{max} do 180%) i PIK (do 150%)

Rizik od krvarenja se može povećati. Prilikom oralne primene verapamila, potrebno je smanjiti dozu dabigatrana (videti instrukcije za doziranje dabigatrana).

Ivabradin

Istovremena primena sa ivabradinom je kontraindikovana zbog dodatnog efekta snižavanja otkucaja srca (videti odeljak 4.3).

Drugo

Kantarion može smanjiti koncentracije verapamila u plazmi, dok sok od grejpfruta može povećati koncentracije verapamila u plazmi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogena dejstva, verapamil ne treba davati tokom prvog tromesečja trudnoće, osim ukoliko lekar proceni da je primena neophodna za pacijentkinju. Verapamil prolazi kroz placentalnu barijeru i može se detektovati u krvi pupčane vene na porođaju. Takođe, verapamil se ekskretuje u majčino mleko kod ljudi. Ograničeni podaci kod ljudi nakon oralne primene verapamila su pokazali da je relativna doza verapamila kod novorođenčadi niska (0,1-1% od oralne doze majke) i da upotreba verapamila može biti kompatibilna sa dojenjem. Međutim, trenutno ne postoje izveštaji o upotrebi injekcija ili infuzija verapamila tokom dojenja. Zbog potencijalno ozbiljnih neželjenih reakcija kod novorođenčadi koji doje, verapamil treba koristiti samo tokom dojenja samo ako je neophodno za zdravlje majke.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije navedeno.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva koja su prijavljena u kliničkim ispitivanjima, prikazana su u sledećoj tabeli. U okviru svake klase sistema organa, neželjena dejstva leka su rangirana prema učestalosti, koristeći sledeću konvenciju: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) uključujući i izolovane prijave.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji nervnog sistema	Česta	Vrtoglavica Glavobolja
Kardiološki poremećaji	Česta	Bradikardija Hipotenzija
	Povremena	Tahikardija
Gastrointestinalni poremećaji	Povremena	Mučnina Abdominalni bol

Prijavljeni su slučajevi pojave konvulzija tokom primene injekcija verapamil-hidrohlorida.

U retkim slučajevima su zabeleženi slučajevi preosetljivosti, bronhospazma praćenog pruritusom i urtikarijom.

Drugi neželjene reakcije u fazi postmarketinškog praćenja ili iz kliničkih studija faze IV

Ostala neželjena dejstva zabeležena tokom primene verapamila su navedena u nastavku teksta po klasama sistema organa.

Psihijatrijski poremećaji: u retkim slučajevima zabeležena je pojava nervoze.

Poremećaji nervnog sistema: somnolencija i ekstrapiramidalni sindrom.

Poremećaji uha i labirinta: vertigo.

Kardiološki poremećaji/vaskularni poremećaji: prijavljena je smanjena kontraktilnost miokarda. U retkim slučajevima može se javiti II i III stepen AV bloka, a u ekstremnim slučajevima, može dovesti do asistole. Asistola je obično kratkog trajanja i srčana funkcija se vraća spontano nakon nekoliko sekundi, obično u obliku sinusnog ritma. Ako je potrebno, procedure za lečenje predoziranja treba pratiti kako je opisano u odeljku 4.9. U retkim slučajevima, prijavljeno je crvenilo.

Gastrointestinalni poremećaji: gingivalna hiperplazija može se javiti veoma retko kada se lek primenjuje tokom produženog perioda, i potpuno je reverzibilna kada se prekine uzimanje leka. U retkim prilikama, povraćanje je takođe prijavljeno.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: Steven-Johnson-ov sindrom, eritem i hiperhidroza.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki: u veoma retkim slučajevima, ginekomastija je primećena kod starijih osoba muškog pola tokom dugotrajne terapije verapamilom; ovo je potpuno reverzibilno u svim slučajevima kada se obustavi primena leka.

Ispitivanja: reverzibilno oštećenje funkcije jetre sa karakterističnim povećanjem transaminaza i/ili alkalne fosfataze može se javiti u veoma retkim slučajevima tokom lečenja verapamilom i radi se najverovatnije o reakcijama preosetljivosti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja uključuju hipotenziju, šok, gubitak svesti, prvi i drugi stepen AV bloka (često kao *Wenckebah*-ov fenomen, sa ili bez ekstrasistole), kompletni AV blok sa potpunom AV disocijacijom, ekstrasistole, asistola, bradikardija koja može dovesti do visokog stepena AV bloka i sinusnog aresta, hiperglikemija, stupor i metabolička acidoza. Zabeleženi su i slučajevi sa smrtnim ishodom usled predoziranja.

Lečenje predoziranja zavisi od vrste i težine simptoma. Specifičan antidot je kalcijum, npr. 10-20 mL 10% rastvora kalcijum glukonata i.v. (2,25-4,5 mmol) ako je neophodno ponovljenom injekcijom ili kontinuiranom infuzijom (npr. 5 mmol/sat). Potrebno je primeniti uobičajene hitne mere za akutni kardiovaskularni kolaps nakon čega sledi intenzivna nega. Verapamil-hidrohlorid se ne može ukloniti hemodijalizom. Slično tome, u slučaju drugog ili trećeg stepena AV bloka, daje se atropin, orciprenalin, izoprenalin, i ako je potrebno, treba razmotriti ugradnju pejsmejкера. Ukoliko postoje znaci insuficijencije

miokarda, mogu da se primene dopamin, dobutamin, srčani glikozidi ili kalcijum glukonat (10-20 mL 10% rastvora).

U slučaju hipotenzije, nakon postavljanja pacijenta u odgovarajući položaj, može se primeniti dopamin, dobutamin ili noradrenalin.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Selektivni blokatori kalcijumskih kanala sa direktnim delovanjem na srce, derivati fenilalkilamina.

ATC šifra: C08DA01

Verapamil je antagonist kalcijuma koja blokira transmembransko kretanje jona kalcijuma u srčanim mišićnim ćelijama, u ćelijama glatkih mišića koronarnih i sistemskih arterija i u ćelijama intrakardijalnog sprovodnog sistema. Zbog svog uticaja na kretanje kalcijuma u intrakardijalnom sprovodnom sistemu, verapamil smanjuje automatizam, smanjuje brzinu sprovođenja i povećava refraktorni period.

5.2. Farmakokinetički podaci

Verapamil hidrohlorid je racemska smeša koja se sastoji od jednakih količina R-enantiomera i S-enantiomera. Verapamil se ekstenzivno metaboliše. Norverapamil je jedan od 12 metabolita koji su identifikovani u urinu, ima 10% do 20% od farmakološkog dejstva verapamila i predstavlja 6% izlučenog leka. Koncentracije norverapamila i verapamila u plazmi u ravnotežnom stanju su slične.

Ravnotežno stanje posle primene ponovljenih doza tokom jednog dana se postiže posle 3-4 dana.

Distribucija

Verapamil se podleže širokoj distribuciji, volumen distribucije se kreće od 1,8-6,8 L/kg kod zdravih osoba. Vezivanje verapamila za proteine u plazmi iznosi oko 90%.

Metabolizam

Verapamil se ekstenzivno metaboliše. *In vitro* metaboličke studije pokazuju da se verapamil metaboliše putem citohroma P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. Kod zdravih muškaraca, oralno primenjen verapamil-hidrohlorid se ekstenzivno metaboliše u jetri, sa 12 identifikovanih metabolita, uglavnom samo u tragovima. Glavni metaboliti su identifikovani kao razni N i O-dealkilovani proizvodi verapamila. Od ovih metabolita, samo norverapamil ima bilo kakav bitan farmakološki efekat (približno 20% od početnog jedinjenja), koji je zabeležen u studiji sa psima.

Eliminacija

Nakon intravenske infuzije, verapamil se eliminiše bi-eksponencijalno, sa fazom rane brze distribucije (poluvreme eliminacije oko četiri minuta) i sporijom terminalnom fazom eliminacije (poluvreme eliminacije dva do pet sati).

Posebne populacije

Pedijatrija:

Dostupni su ograničeni podaci o farmakokinetici kod pedijatrijske populaciji. Nakon intravenskog doziranja, srednje poluvreme eliminacije verapamila je bilo 9,17 sati, a srednji klirens 30 L/h, dok je oko 70 L/h kod odrasle osobe od 70 kg.

Gerijatrija:

Starost može uticati na farmakokinetiku verapamila datog hipertenzivnim pacijentima. Poluvreme eliminacije može biti produženo kod starijih. Za antihipertenzivni efekat verapamila je utvrđeno da nije povezan sa starenjem.

Bubrežna insuficijencija:

Oštećena funkcija bubrega nema uticaja na farmakokinetiku verapamila, kako je utvrđeno komparativnim studijama kod pacijenata sa krajnjim stadijumom bubrežne insuficijencije i pacijenata sa zdravim bubrezima. Verapamil i norverapamil se značajno ne eliminišu hemodijalizom.

Insuficijencija jetre:

Utvrđeno je da se verapamil-hidrochlorid, intravenski primenjen, brzo metaboliše.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Reproduktivne studije su sprovedene na kunićima i pacovima pri primeni oralnih doza verapamila do 0,6 i 1,2 puta većim od maksimalne preporučene oralne doze kod ljudi na osnovu poređenja telesne površine. Ove studije nisu ukazale na teratogene efekte. Kod pacova, doza slična kliničkoj dozi je bila embriocidna i dovela je do retardacije fetalnog rasta i razvoja. Ovi efekti su se javili u prisustvu maternalne toksičnosti (koja se ogledala smanjenim konzumiranjem hrane i smanjenim rastom mase mladunaca). Primena ove oralne doze je dovela do hipotenzivnog efekta kod pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Voda za injekcije,
natrijum-hlorid,
hlorovodonična kiselina.

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatabilan sa baznim rastvorima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.
Lek čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena ampula (staklo hidrolitičke otpornosti tip I), sa 2 mL rastvora za injekciju, sa oznakom (tačkom) za prelom bele boje.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 ampula u plastičnom (PVC) ulošku i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon upotrebe treba ukloniti us kaldu sa važećim propisima.

Isocor je fizički i hemijski kompatibilan sa rastvorom Ringer, 5% dekstroze ili 0,9% NaCl i može se istovremeno primenjivati sa svakim od njih.

7. NOSILAC DOZVOLE

SOPHARMA TRADING D.O.O. BEOGRAD - NOVI BEOGRAD, Bulevar Zorana Đinđića 2a, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 515-01-04679-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoabar, 2018.