

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Lercanil 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg lercanidipinklorida što odgovara 18,8 mg lercanidipina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičasta, okrugla, bikonveksna tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lercanil 20 mg je indiciran za liječenje blage do umjerene esencijalne hipertenzije.

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučena dnevna doza iznosi 10 mg i uzima se peroralno najmanje 15 minuta prije jela. Doza se može povećati do 20 mg ovisno o individualnom odgovoru na liječenje.

Povećanje doze treba biti postupno jer može biti potrebno i do 2 tjedna za postizanje maksimalnog antihipertenzivnog učinka.

Bolesnici kojima krvni tlak nije zadovoljavajuće reguliran jednim antihipertenzivom mogu imati koristi od dodavanja Lercanila 20 mg β -adrenergičkom blokatoru (atenololu), diuretikumu (hidroklorotiazidu) ili ACE inhibitoru (kaptopril ili enalapril).

Budući da je krivulja doza-činak strma, s platoom pri dozama od 20 do 30 mg, nije vjerojatno da će se daljnjim povećanjem doze povećati i učinak lijeka. Međutim raste mogućnost pojave nuspojava.

Primjena u starijih osoba: iako farmakokinetički podaci i klinička iskustva upućuju da nije potrebno prilagoditi dnevnu dozu, potreban je poseban oprez na početku liječenja starijih osoba.

Primjena u djece: ne postoje klinička iskustva za bolesnike mlađe od 18 godina, te se stoga ne preporučuje primjena u djece.

Primjena kod oštećene funkcije bubrega ili jetre: potreban je poseban oprez pri liječenju osoba s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Iako te skupine bolesnika mogu dobro podnositi uobičajene preporučene doze, potreban je oprez kod povećanja dnevne doze na 20 mg. Antihipertenzivni učinak može biti pojačan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, pa treba razmotriti prilagodbu doze.

Lercanil 20 mg se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar lerkanidipin, bilo koji dihidropiridin ili neku od pomoćnih tvari u sastavu lijeka.
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Žene u fertilnoj dobi osim ako primjenjuju učinkovitu kontracepciju.
- Opstrukcija izlaznog dijela lijeve klijetke.
- Neliječeno kongestivno zatajenje srca.
- Nestabilna angina pectoris.
- Teški poremećaj funkcije bubrega ili jetre.
- Unutar mjesec dana nakon infarkta miokarda.
- Istodobna primjena sa:
 - snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5),
 - ciklosporinom (vidjeti dio 4.5),
 - sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poseban oprez potreban je kad se lerkanidipin primjenjuje u bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora (ako nije ugrađen električni stimulator srca - pacemaker). Potreban je oprez kod bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke iako kontrolirana hemodinamska ispitivanja nisu pokazala oštećenje ventrikularne funkcije. Neki dihidropiridini kratkog djelovanja bi mogli biti povezani s povećanim kardiovaskularnim rizikom u bolesnika s ishemičkom bolesti srca. Iako lerkanidipin ima dugo djelovanje, potrebno ga je s oprezom primjenjivati u takvih bolesnika.

Neki dihidropiridini mogu u rijetkim slučajevima izazvati prekordijalnu bol ili anginu pectoris. U bolesnika s anginom pectoris se vrlo rijetko može povećati učestalost, trajanje i intenzitet anginoznih napada. U izoliranim slučajevima može doći do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8).

Primjena kod oštećene funkcije bubrega ili jetre: poseban oprez potreban je na početku liječenja bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Iako ove skupine bolesnika mogu dobro podnositi uobičajene preporučene doze, pri povećanju dnevne doze na 20 mg potreban je oprez. Antihipertenzivni učinak može biti pojačan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, pa treba razmotriti prilagodbu doze.

Ne preporučuje se primjena Lercanila 20 mg u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je izbjegavati konzumiranje alkohola jer on može pojačati vazodilatacijski učinak antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Induktori CYP3A4 poput antikonvulziva (npr. fenitoin, karbamazepin) te rifampicin, mogu sniziti koncentraciju lerkanidipina u plazmi, pa učinak lerkanidipina može biti manji od očekivanog (vidjeti dio 4.5).

Jedna tableta sadrži 60 mg laktoze te bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da u metabolizmu lerkandipina sudjeluje enzim CYP3A4, istodobna primjena inhibitora i induktora CYP3A4 može utjecati na metabolizam i izlučivanje lerkandipina.

Istodobnu primjenu lerkandipina s inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin) treba izbjegavati (vidjeti dio 4.3).

Rezultati ispitivanja interakcije sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, pokazali su znatno povećanje koncentracije lerkandipina u plazmi (15 puta viši AUC i osmerostruko povećanje C_{max} za eutomer S-lerkandipin).

Ciklosporin i lerkandipin se ne smiju istodobno primjenjivati (vidjeti dio 4.3). Nakon istodobne primjene lerkandipina i ciklosporina primijećene su povećane koncentracije oba lijeka u plazmi. Ispitivanje provedeno na mladim, zdravim dobrovoljcima pokazalo je da kada se ciklosporin primijeni 3 sata nakon uzimanja lerkandipina koncentracija lerkandipina u plazmi ostaje nepromijenjena dok je AUC ciklosporina povećan za 27%. Međutim, istodobna primjena lerkandipina i ciklosporina uzrokovala je trostruko povećanje razine lerkandipina u plazmi i porast AUC ciklosporina za 21%.

Lerkandipin se ne smije uzimati sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.3). Sok od grejpa inhibira metabolizam lerkandipina kao i drugih dihidropiridina te dovodi do povećane sistemske bioraspoloživosti lijeka i pojačanog hipotenzivnog učinka.

Pri istodobnoj primjeni lerkandipina u dozi od 20 mg s peroralnim midazolamom u starijih dobrovoljaca apsorpcija lerkandipina je bila povećana (za približno 40%), dok je brzina apsorpcije smanjena (t_{max} odgođen s 1,75 na 3 sata). Koncentracija midazolama je ostala nepromijenjena.

Potreban je oprez pri istodobnom propisivanju lerkandipina i drugih supstrata CYP3A4 poput terfenadina, astemizola, antiaritmika klase III kao što su amiodaron i kinidin.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lerkandipina i induktora CYP3A4 kao što su antikonvulzivni lijekovi (npr. fenitoin, karbamazepin) i rifampicina, jer oni mogu smanjiti antihipertenzivni učinak lerkandipina, pa je potrebna češća kontrola krvnog tlaka.

Kad je lerkandipin primijenjen istodobno s metoprololom, β -blokatorom koji se izlučuje uglavnom putem jetre, bioraspoloživost metoprolola bila je nepromijenjena, dok je bioraspoloživost lerkandipina smanjena za 50%. Taj učinak može biti posljedica smanjenog protoka krvi kroz jetru zbog djelovanja β -blokatora, a isti je učinak moguć i kod primjene drugih lijekova iz ove skupine. Prema tome, lerkandipin se može sigurno primjenjivati istodobno s blokatorima β -adrenergičkih receptora, ali može biti potrebno prilagoditi dozu.

Ispitivanje interakcije s fluoksetinom (inhibitorom CYP2D6 i CYP3A4), provedeno na dobrovoljcima u dobi od 65 ± 7 godina (srednja vrijednost \pm s.d.), nije pokazalo klinički značajne promjene farmakokinetike lerkandipina.

Istodobna primjena cimetidina u dnevnoj dozi od 800 mg ne dovodi do značajnih promjena razina lerkandipina u plazmi, ali potreban je oprez kod viših doza budući da bioraspoloživost lerkandipina i njegov hipotenzivan učinak mogu biti povećani.

Nije bilo dokaza o farmakokinetičkim interakcijama kod istodobne primjene 20 mg lerkandipina u bolesnika kronično liječenih β -metildigoksinom. U zdravih dobrovoljaca liječenih digoksinom, nakon primjene 20 mg lerkandipina na prazan želudac zabilježen je prosječni porast C_{max} , digoksina od 33% dok se AUC i bubrežni klirens nisu značajno promijenili. Bolesnike koji istodobno primaju digoksin treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova toksičnosti digoksina.

Kod opetovane primjene 20 mg lerkandipina i 40 mg simvastatina, AUC lerkandipina nije se značajno promijenio, dok se AUC simvastatina povećao za 56%, a AUC njegovog aktivnog metabolita β -hidroksikiseline za 28%. Nije vjerojatno da su te promjene klinički značajne. Ne očekuje se pojava interakcija kad se lerkandipin uzima ujutro a simvastatin uvečer, prema preporukama za navedene lijekove.

Istodobna primjena varfarina i 20 mg lerkandipina na prazan želudac u zdravih dobrovoljaca nije dovela do promjene farmakokinetike varfarina.

Primjena lerkandipina s diureticima i ACE inhibitorima pokazala se sigurnom.

Potrebno je izbjegavati uzimanje alkohola jer on može pojačati učinak vazodilatatornih antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dio 4.4).

4.6 Trudnoća i dojenje

Prema podacima o lerkandipinu nema dokaza o teratogenom djelovanju u štakora i kunića, kao ni štetnog učinka na reprodukciju u štakora. Međutim, kako nema kliničkih iskustava u primjeni lerkandipina tijekom trudnoće i dojenja, a pokazalo se da drugi dihidropiridini imaju teratogeno djelovanje u životinja, lerkandipin ne treba koristiti u trudnoći niti u žena generativne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Zbog velike lipofilnosti lerkandipina moguća je njegova raspodjela u majčino mlijeko. Radi toga ga ne smiju uzimati dojilje.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Kliničko iskustvo s lerkandipinom upućuje na to da smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima i strojevima nije vjerojatno. Oprez je ipak potreban jer se mogu pojaviti omaglica, astenija i umor, a u rijetkim slučajevima jaka pospanost.

4.8 Nuspojave

Oko 1,8% liječenih bolesnika je imalo nuspojave.

U tablici je navedena incidencija nuspojava za koje je povezanost s lijekom bila barem moguća, grupiranih prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti (manje česte, rijetke).

Kako je prikazano u tablici, najčešće nuspojave tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja bile su glavobolja, omaglica, periferni edemi, tahikardija, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, a pojavljivale su se u manje od 1% bolesnika.

<i>MedDRA organski sustav</i>	<i>Učestalost</i>	<i>nuspojave</i>
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko (<1/10 000)	preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	Rijetko (>1/10 000 <1/1000)	jaka pospanost
Poremećaji živčanog sustava	Manje često (>1/1000 <1/100)	glavobolja; omaglica
Srčani poremećaji	Rijetko (>1/10 000 <1/1000) Manje često (>1/1000 <1/100)	angina pektoris, tahikardija, palpitacije
Krvožilni poremećaji	Manje često (>1/1000 <1/100) Vrlo rijetko (<1/10 000)	crvenilo uz osjećaj vrućine, sinkopa
Poremećaji probavnog sustava	Rijetko (>1/10 000 <1/1000)	mučnina, dispepsija, proljev, abdominalna bol, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko (>1/10 000 <1/1000)	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko (>1/10 000 <1/1000)	mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko (>1/10 000 <1/1000)	poliurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često (>1/1000 <1/100) Rijetko (>1/10 000 <1/1000)	periferni edemi, astenija; umor

Spontanom prijavljivanjem nakon stavljanja lijeka u promet, vrlo su rijetko (<1/10000) prijavljene sljedeće nuspojave: hipertrofija gingiva, reverzibilno povećanje razine jetrenih transaminaza u serumu, hipotenzija, učestalo mokrenje i bol u prsištu.

Neki dihidropiridini mogu u rijetkim slučajevima izazvati prekordijalnu bol ili anginu pektoris. Kod postojeće angine pektoris vrlo je rijetko moguće povećanje učestalosti, trajanja i intenziteta anginoznih napada. U izoliranim slučajevima može doći do infarkta miokarda.

Čini se da lerkandipin ne utječe negativno na razinu šećera u krvi ili serumskih lipida.

4.9 Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su tri slučaja predoziranja (150 mg, 280 mg i 800 mg lerkandipina uzetog u pokušaju samoubojstva).

<i>Doza</i>	<i>Znaci/simptomi</i>	<i>Liječenje</i>	<i>Ishod</i>
150 mg + nedefinirane količine alkohola	pospanost	ispiranje želuca, aktivni ugljen	oporavak
280 mg + 5,6 mg moksonidina	kardiogeni šok, teška ishemija miokarda, blago zatajenje bubrega	visoke doze kateholamina, furosemid, digitalis, parenteralni plazma ekspanderi	oporavak
800 mg	povraćanje, hipotenzija,	aktivni ugljen, purgativ, iv. dopamin	oporavak

Kao i kod drugih dihidropiridina, u slučaju predoziranja može se očekivati prekomjerna periferna vazodilatacija s naglašenom hipotenzijom i refleksnom tahikardijom. U slučaju teške hipotenzije, bradikardije i nesvijesti potrebna je kardiovaskularna potpora, s intravenskom primjenom atropina zbog bradikardije.

S obzirom na produljeno farmakološko djelovanje lerkandipina, kardiovaskularni status predoziranih bolesnika treba pratiti najmanje 24 sata. Nema podataka o učinkovitosti dijalize. Budući da je lijek izrazito lipofilan, nije vjerojatno da bi razina lijeka u plazmi mogla upućivati na duljinu rizičnog razdoblja. Moguće je da dijaliza ne bi bila djelotvorna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom

ATK oznaka: CO8CA13

Lerkandipin je antagonist kalcija iz skupine dihidropiridina koji inhibira transmembranski ulazak kalcija u srčani mišić i glatke mišiće. Mehanizam njegovog antihipertenzivnog djelovanja rezultat je izravnog relaksirajućeg učinka na glatke mišiće krvnih žila s posljedičnim smanjenjem ukupnog perifernog otpora. Iako je njegovo poluvrijeme u plazmi kratko, lerkandipin ima produljeno antihipertenzivno djelovanje zbog svoga visokog membranskog particijskog koeficijenta, a zbog visoke vaskularne selektivnosti nema negativno inotropno djelovanje.

Budući da vazodilatacijsko djelovanje lerkandipina nastupa postepeno u hipertenzivnih bolesnika liječenih lerkandipinom, rijetko dolazi do akutne hipotenzije s refleksnom tahikardijom.

Kao i kod drugih asimetričnih 1,4-dihidropiridina, za antihipertenzivno djelovanje lerkandipina uglavnom je odgovoran njegov (S)-enantiomer.

Kao dodatak kliničkim ispitivanjima koja podupiru terapijske indikacije provedeno je i malo nekontrolirano ali randomizirano ispitivanje na bolesnicima s teškom hipertenzijom (srednji \pm s.d. dijastolički tlak od $114,5 \pm 3,7$ mmHg). Normalizacija krvnog tlaka postignuta je u 40% od 25 bolesnika liječenih s 20 mg jedanput na dan, te u 56% od 25 bolesnika liječenih s 10 mg lerkandipina dvaput dnevno. U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom, lerkandipin je djelotvorno snizio sistolički krvni tlak sa srednjih početnih vrijednosti od $172,6 \pm 5,6$ mmHg na $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lerkandipin se u potpunosti apsorbira nakon oralne primjene u dozama od 10 do 20 mg. Vršne koncentracije u plazmi od $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ s.d., odnosno $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ s.d., postižu se 1,5-3 sata nakon primjene.

Oba enantiomera lerkandipina pokazuju sličan profil koncentracije u plazmi; vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi je jednako, vršna koncentracija u plazmi i

AUC su prosječno 1,2 puta viši kod (S)-enantiomera, dok je poluvrijeme eliminacije oba enantiomera skoro jednako. Nije uočena "in vivo" interkonverzija između enantiomera.

Zbog izrazitog metabolizma prvog prolaska kroz jetru, apsolutna bioraspoloživost lerkandipina nakon oralne primjene u bolesnika nakon jela iznosi oko 10%, a smanjuje se na jednu trećinu nakon primjene natašte u zdravih dobrovoljaca.

Bioraspoloživost lerkandipina se nakon oralne primjene četverostruko povećava ako se uzme najkasnije 2 sata nakon obroka bogatog masnoćama. Zbog toga lerkandipin treba uzimati prije jela.

Raspodjela iz plazme u tkiva i organe je brza i opsežna.

Stupanj vezanja lerkandipina na bjelančevine u plazmi prelazi 98%. Budući da su razine bjelančevina u plazmi snižene kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega ili jetre, može se povećati slobodna frakcija lijeka.

Lerkandipin se opsežno metabolizira djelovanjem CYP3A4 pa se ishodišna tvar ne može naći ni u urinu niti u stolici. Pretežno se pretvara u inaktivne metabolite i oko 50% doze izlučuje se u urinu.

"In vitro" pokusi s humanim jetrenim mikrosomima pokazali su da lerkandipin u određenoj mjeri inhibira CYP3A4 i CYP2D6 u koncentracijama koje su 160 odnosno 40 puta veće od vršnih koncentracija u plazmi postignutih nakon primjene doze od 20 mg.

Nadalje, ispitivanja interakcije kod ljudi pokazala su da lerkandipin ne mijenja koncentraciju midazolama u plazmi, tipičnog supstrata CYP3A4, niti metoprolola, tipičnog supstrata CYP2D6. Prema tome, ne očekuje se inhibicija biotransformacije lijekova koje metaboliziraju CYP3A4 i CYP2D6 s terapijskim dozama lerkandipina.

Lerkandipin se izlučuje prvenstveno biotransformacijom.

Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi 8-10 sati a terapijsko djelovanje traje 24 sata zbog snažnog vezanja na membranske lipide. Nakon višekratne primjene lijeka ne dolazi do njegove akumulacije.

Nakon oralne primjene, u plazmi se postižu koncentracije lerkandipina koje nisu izravno proporcionalne dozi (nelinearna kinetika). Nakon primjene 10, 20 ili 40 mg, vršne koncentracije u plazmi bile su u omjeru 1:3:8, a površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) u omjeru 1:4:18, što upućuje na progresivno zasićenje metabolizma prvog prolaza. U skladu s tim, raspoloživost raste s povećanjem doze.

U starijih bolesnika te u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega ili jetre, farmakokinetička svojstva lerkandipina bila su slična onim u općoj populaciji; više koncentracije lijeka (oko 70%) zabilježene su u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega te u bolesnika ovisnih o dijalizi. U bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom jetre, sistemska bioraspoloživost lerkandipina će se vjerojatno povećati budući da se lijek u normalnim okolnostima opsežno metabolizira u jetri.

5.3 **Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja sigurnosne farmakologije na životinjama nisu, kod primjene antihipertenzivnih doza, pokazala učinke na autonomni živčani sustav, središnji živčani sustav kao ni na gastrointestinalnu funkciju.

Relevantni učinci uočeni u dugotrajnim ispitivanjima na štakorima i psima bili su povezani, izravno ili neizravno, s poznatim učincima visokih doza antagonista kalcija, koji pretežno odražavaju pojačanu farmakodinamsku aktivnost.

Lerkanidipin nije pokazao genotoksičnost niti postoje dokazi o mogućoj karcinogenosti.

Liječenje lerkanidipinom nije imalo učinke na plodnost niti opći reproduktivni potencijal štakora.

Nije bilo dokaza o teratogenom djelovanju kod štakora i kunića; međutim, visoke doze lerkanidipina davane štakorima izazvale su pred- i postimplantacijske gubitke i zastoje u fetalnom razvoju.

Lerkanidipin je uzrokovao distociju kad je primijenjen u visokim dozama (12 mg/kg/dan) tijekom poroda.

Distribucija lerkanidipina i/ili njegovih metabolita kod gravidnih životinja i njihovo izlučivanje u mlijeko nisu ispitivani.

Metaboliti lerkanidipina nisu bili zasebno ispitivani u toksikološkim ispitivanjima.

6. **FARMACEUTSKI PODACI**

6.1 **Popis pomoćnih tvari**

Jezgra:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
povidon K 30
magnezijev stearat

Ovojnica:

hipromeloza
talk
titanijev dioksid (E171)
makrogol 6000
željezov oksid (E172)

6.2 **Inkompatibilnosti**

Nije primjenivo.

6.3 Rok valjanosti
3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)
28 (2x14) tableta u neprozirnom PVC/Al blisteru, u kutiji
60 (6x10) tableta u neprozirnom PVC/Al blisteru, u kutiji

Sve veličine pakovanja ne moraju biti dostupne na tržištu.

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka
Nema posebnih zahtjeva.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U U PROMET
Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Horvatova 80/A
10020 Zagreb
Republika Hrvatska

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/12-01/247

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

30.11.2012./-

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

/