

1.3.1	Theophylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Teotard 200 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem  
Teotard 350 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 200 mg ali 350 mg teofilina.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

	200 mg kapsule	350 mg kapsule
kinolinsko rumeno (E104)	0,238 mg	0,297 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem.

Telo trde kapsule s podaljšanim sproščanjem (200 mg in 350 mg) je temno zelene barve in prozorno, pokrovček pa je temno zelene barve in neprozoren. Vsebina kapsule so pelete bele barve.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Vse oblike astme otrok in odraslih, kronični obstruktivni bronhitis, pljučni emfizem, pljučna hipertenzija pri kroničnem pljučnem srcu, centralno pogojene motnje dihanja med spanjem.

Teofilin se ne sme uporabljati kot zdravilo prve izbire za zdravljenje astme pri otrocih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Odmerjanje mora biti prilagojeno starosti bolnika in njegovim potrebam, zato ga vedno določi zdravnik. Velikost odmerka določimo glede na idealno telesno težo, ker se teofilin ne razporeja v maščevje.

Običajni odmerek za odrasle in mladostnike, težje od 40 kg, je 350 mg teofilina dvakrat na dan.

#### *Pediatrična populacija*

Običajni odmerek za otroke, stare več kot 6 let in težje od 20 kg, mladostnike in zelo suhe odrasle bolnike je 200 mg teofilina dvakrat na dan.

#### *Otroci, mlajši od 6 let*

Zdravilo Teotard se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let. Na voljo so druge farmacevtske oblike, ki so primernejše za to starostno skupino.

#### *Otroci, mlajši od 6 mesecev*

1.3.1	Theophylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Teotard se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 mesecev.

Bolniki z nočno astmo ali motnjami dihanja med spanjem lahko jemljejo en odmerek zdravila Teotard na dan, ki ga vzamejo pred spanjem. Povprečno zadošča 400 do 700 mg teofilina. Mladostniki in kadilci lahko jemljejo neenake odmerke, večjega vzamejo zvečer, manjšega pa zjutraj.

#### Način uporabe

Bolniki naj jemljejo zdravilo po jedi z izdatno količino tekočine. Kapsule naj ne žvečijo, pogoltnejo naj jo celo. Priporočamo, da vzamejo prvi odmerek zdravila Teotard zvečer pred spanjem. Velikost odmerka določimo glede na idealno telesno težo.

Učinek zdravljenja in prenašanje teofilina ocenjujemo tretji dan zdravljenja. Če je učinek dober, nadaljujemo zdravljenje z istim odmerkom, sicer pa s povečanim. Če se pojavijo neželeni učinki, moramo odmerek zmanjšati.

Odmerek teofilina določamo na podlagi kliničnega učinka, koncentracije teofilina v serumu in morebitnih neželenih učinkov. Zaželena terapevtska koncentracija teofilina v serumu je od 55 µmol/l do 110 µmol/l (10 mg/l do 20 mg/l).

Terapevtsko koncentracijo teofilina v serumu določamo v laboratoriju. Natančno vrednost serumske koncentracije teofilina dobimo, če bolnikom, ki jemljejo zdravila Teotard dvakrat na dan, odvzamemo kri 4 ure po jutranjem odmerku; tistim, ki ga jemljejo enkrat na dan, pa 12 ur po večernem odmerku.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, ksantinske preparate (npr. kofein, teobromin, pentoksifilin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nedavno preboleli miokardni infarkt.

Akutne motnje srčnega ritma (akutna tahiaritmija).

Otroci, mlajši od 6 mesecev.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolnike moramo opozoriti, da ni priporočljivo sočasno jemati zdravilo Teotard in uživati večje količine pijač ali živil, ki vsebujejo metilksantine (npr. kava, čaj, kakav, čokolada, kokakola in podobne pijače).

Zdravilo Teotard dajemo zelo previdno in samo, če je res nujno potrebno, bolnikom:

- nestabilno angino pektoris,
- z boleznimi srca, pri katerih se lahko pojavijo tahiaritmične motnje srčnega ritma,
- z močno povečanim krvnim tlakom,
- s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo,
- z epilepsijo,
- z motnjami v delovanju jeter in ledvic,
- s porfirijo,
- s peptično razjedo in tudi bolnikom s peptično razjedo v anamnezi ter
- starejšim od 60 let.

Odmerek teofilina je potrebno zmanjšati bolnikom:

- s srčnim popuščanjem,
- z okvarjenim jetrnim delovanjem (zlasti s cirozo),
- z zmanjšano koncentracijo kisika v krvi (hipoksemijo),
- z dolgotrajno povečano telesno temperaturo,
- s pljučnico,
- z virusno okužbo (zlasti influenco),

1.3.1	Theophylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- z motnjami v delovanju ščitnice (hipertireozo),
- ki jemljejo določena zdravila (gl. poglavje 4.5).

Izogibamo se dajanju teofilina na koncu nosečnosti, ker lahko zavira krčenje maternice.

Ob prehodu z enega teofilinskega zdravila na drugo je treba skrbno spremljati klinične in neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmerek.

Povišana telesna temperatura zmanjša očistek teofilina. Morda bo potrebno zmanjšati odmerek, da ne pride do zastrupitve.

Pri bolnikih, ki prejemajo elektrokonvulzivno zdravljenje, je potrebna posebna previdnost, ker lahko teofilin podaljša konvulzije. Možen je pojav epileptičnega statusa.

Če ima priporočeni odmerek nezadosten učinek ali če se pojavijo neželeni učinki, je treba spremljati plazemsko koncentracijo teofilina.

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Teotard ni primerno za zdravljenje otrok, ki so mlajši od 6 let ali lažji od 20 kilogramov.

#### Kinolinsko rumeno (E104)

Zdravilo Teotard vsebuje kinolinsko rumeno, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Med zdravljenjem z zdravilom Teotard odsvetujemo pitje alkoholnih pijač, sočasno uživanje večjih količin pijač in živil, ki vsebujejo metilksantine (kava, čaj, kakav, čokolada, kokakola in podobne pijače, energetske pijače) ter teofilinu sorodna zdravila (kofein, teobromin, pentoksifilin), ker te snovi lahko povečajo spodbujevalni učinek teofilina na centralni živčni sistem.

Učinek teofilina je lahko povečan ob sočasni uporabi:

- aciklovirja,
- alopurinola,
- cimetidina,
- disulfirama,
- etintidina,
- febuksostata,
- fenilbutazona,
- fluvoksamina,
- fluorokinolonov,
- furosemida,
- Imipenema (med sočasnim jemanjem se lahko zmanjša prag za pojav konvulzij),
- interferona alfa,
- izoniazia,
- kalcijevih antagonistov,
- linkomicina,
- makrolidov,
- meksiletina,
- paracetamola,
- pentoksifilina,
- peroralnih kontraceptivov,
- probenecida,
- propafenona,

1.3.1	Theophylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- propranolola (farmakokinetična interakcija – zmanjšanje presnovnega očistka teofilina za 30 % do 50 %),
- ranitidina,
- rofekoksiba,
- takrina,
- tiabendazola,
- tiklopidina,
- viloksazina,
- zafirlukasta,
- zileutona,
- cepiva proti gripi (influenca) ali
- cepiva proti tuberkulozi (cepivo BCG),
- ciprofloksacin,
- enoksacin.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s teofilinom in z enim ali več naštetimi zdravili, je treba spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi zmanjšati odmerke.

Med sočasnim jemanjem ciprofloksacina je treba odmerek teofilina zmanjšati vsaj za 60 odstotkov, med sočasnim jemanjem enoksacina pa za 30 odstotkov.

Učinek teofilina se lahko zmanjša med sočasnim jemanjem:

- aminoglutetimida,
- antiepileptikov (npr. fenitoina, fosfenitoina, karbamazepina, primidona),
- barbituratov (zlasti fenobarbitala in pentobarbitala),
- izoproterenola,
- magnezijevega hidroksida,
- moricizina,
- rifampicina,
- Ritonavirja,
- sulfipirazona ali
- zdravil, ki vsebujejo hipericin (šentjanževka – *Hypericum perforatum*).

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s teofilinom in z enim ali več naštetimi zdravili, je treba spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi povečati odmerke. Učinek teofilina je lahko zmanjšan tudi pri kadilcih.

Teofilin lahko poveča učinek spodbujevalcev receptorjev beta, diuretikov in rezerpina.

Teofilin lahko zmanjša učinek:

- adenzina,
- benzodiazepinov,
- litijevega karbonata in
- zaviralcev receptorjev beta (učinek slednjih na srce je lahko zmanjšan, ker zaradi zaviranja fosfodiesteraze lahko pride do spodbujanja adrenergičnih receptorjev beta).

Izogibati se je treba sočasnem zdravljenju s teofilinom in zaviralci receptorjev beta, ker le-ti lahko izničijo učinek teofilina (zaviralci receptorjev beta, zlasti neselektivni, lahko povečajo bronhialni upor oz. povečajo napetost bronhialni gladkih mišic–farmakodinamična interakcija).

Anestezija s halotanom lahko pri bolnikih, ki se zdravijo s teofilinom, povzroči resne motnje srčnega ritma.

Vpliv na laboratorijske preiskave:

Teofilin lahko vpliva na nekatere laboratorijske preiskave: poveča količino maščobnih kislin in

1.3.1	Theophylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

koncentracijo kateholaminov v seču. Med zdravljenjem s teofilinom se lahko pojavi hipokalemija, zlasti pri sočasnem zdravljenju z agonisti receptorjev alfa, tiazidnimi diuretiki, furosemidom, kortikosteroidi in pri hipoksemiji, zato svetujemo občasne kontrole serumskega kalija.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Teofilin prehaja skozi posteljico in se izloča v materino mleko. Nosečnice naj zdravilo jemljejo le, če je pričakovana korist za mater večja od tveganja za otroka. Nosečnicam je treba pogosteje določati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi prilagoditi odmerke. Izogibamo se dajanju teofilina na koncu nosečnosti, ker lahko zavira krčenje maternice.

##### Dojenje

Ženske, ki dojijo, naj skrbno opazujejo otroka. Če postane preobčutljiv, razdražljiv ali ne more spati, naj se posvetujejo z zdravnikom.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Teofilin nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s teofilinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Zelo pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		alergijske reakcije	
Psihiatrične motnje	vznemirjenost, razdražljivost, delirij*		
Bolezni živčevja	glavobol, vrtoglavica, nespečnost, motnje v spanju*, tremor*, krči*		konvulzije
Srčne bolezni	palpitacije, tahiaritmija*		
Žilne bolezni	nenadno znižanje krvnega tlaka*		
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, driska,		spodbujanje izločanja želodčne kisline**

1.3.1	Theophylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	ponavljajoče se bruhanje*		
Bolezni sečil	povečana diureza*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišanje telesne temperature*		
Preiskave	hipokalemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiperurikemija		

\* Neželeni učinki pri serumski koncentraciji teofilina večji od terapevtske koncentracije

\*\* Že obstoječi gastroezofagealni refluks ponoči se lahko poveča zaradi zmanjšanja tonusa spodnjega sfinktra požiralnika.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Zdravilo je preveliko odmerjeno, ko je serumska koncentracija teofilina večja od 110 µmol/l.

Neželeni učinki so navadno znak blagega prevelikega odmerjanja zdravila. To pomeni, da je treba nemudoma določiti serumsko koncentracijo teofilina in odmerek zdravila Teotard ustrezno zmanjšati. V hujših primerih kroničnega prevelikega odmerjanja so tudi klinični znaki prevelikega odmerjanja bolj izraženi, navadno so to drhtenje oz. tresenje rok (tremor), slabost, bruhanje, driska, delirij, v zelo hudih primerih tudi motnje srčnega ritma (tahiaritmija), nenadno zmanjšanje krvnega tlaka in krči. Tahiaritmija in krči se lahko pojavijo tudi nenadoma, brez opozorilnih znakov, ki so značilni za blago preveliko odmerjanja (npr. slabost in bruhanje). Večinoma zadostuje, če zmanjšamo odmerek ali začasno prekinemo jemanje zdravila Teotard.

Po zaužitju večjega števila kapsul naenkrat lahko pride tudi do hipotenzije, nemira, tremorja, delirija, krčev in nevarnejših motenj srčnega ritma.

Zdravljenje zastrupitve: izperemo želodec in damo aktivno oglje. Bolnika nadzorujemo, zlasti njegov krvni tlak, srčni ritem, dihanje in serumске koncentracije kalija in teofilina. Zdravljenje je simptomatsko.

Krče zdravimo z diazepamom, in sicer z 0,1 do 0,3 mg/kg intravensko. Skupni odmerek ne sme preseči 10 mg. Vzdržujemo prehodnost dihalnih poti in damo kisik.

Postkonvulzijska koma: bolnika zdravimo s kisikom in po potrebi intubiramo.

Resne motnje srčnega ritma: zdravimo s propranololom, 1 mg intravensko (za otroke

0,02 mg/kg telesne mase). Po potrebi odmerek ponavljamo vsakih 5 do 10 minut, do normaliziranja ritma ali dokler ne dosežemo maksimalno dozo 0,1 mg/kg telesne mase). Bolnike z astmo zdravimo z verapamilom namesto s propranololom.

1.3.1	Theophylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Najhujše primere prevelikega odmerjanja (in zastrupitve), ko je v serumu zelo visoka koncentracija teofilina in je ne obvladamo z naštetimi ukrepi, hitro in učinkovito zdravimo s hemoperfuzijo ali hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, ksantini, oznaka ATC: R03DA04.

#### Farmakodinamični učinki

Teofilin deluje spazmolitično in protivnetno, ima tudi hemodinamske in ekstrapulmonalne učinke. Spazmolitično delovanje: sproščanje gladkega mišičja bronhov, koronarnih arterij, mišičnih in ledvičnih krvnih žil, mišic uretre, kardioezofagealnega sfinktra in žolčevodov.

Protivnetno delovanje: zmanjševanje pozne reakcije na inhalirani specifični antigen, zaviranje proliferacije limfocitov T, zaviranje izločanja citokinov (npr. IL2, TNF), zaviranje delovanja eozinofilcev, makrofagov in mastocitov. Rezultat teh učinkov je zmanjšanje vnetja v sluznici bronhijev.

Hemodinamski učinki: pozitivno inotropno in kronotropno delovanje na srčno mišico, povečanje iztisnega deleža desnega prekata, povečanje minutnega volumna srca, zmanjšanje upora v pljučnem ožilju in zmanjšanje pljučne hipertenzije.

Ekstrapulmonalni učinki: spodbujanje respiratornega centra, povečanje moči krčenja prepone in dihalnih mišic, potenciranje inotropnega učinka simpatikomimetičnih aminov, povečano izločanje kateholaminov iz nadledvičnic.

Teofilin pospešuje mukociliarni transport, ker pospešuje izločanje sluzi in surfaktanta ter spodbuja gibanje epitelijskih migetalk.

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja teofilina ni dokončno pojasnjen. Učinke teofilina pripisujejo inhibiciji fosfodiesteraze in posledičnemu povečanju koncentracije cAMP, vplivu na znotrajcelično razporeditev kalcija, antagonizmu prostaglandinov ali inhibiciji adenozijskih receptorjev.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Teotard je pripravljeno po posebnem tehnološkem postopku. V kapsulah so majhne kroglice (pelete), iz katerih se teofilin počasi sprošča, zato ne prihaja do skokovitih zvišanj ali padcev koncentracije.

#### Absorpcija

Teofilin se popolnoma absorbira iz prebavil. Največjo koncentracijo v krvi doseže približno 7 ur po zaužitju, terapevtsko koncentracijo v stacionarnem stanju pa po 2 do 3 dneh rednega jemanja. Učinkovita plazemska koncentracija je 5–12 µg/ml, v nekaterih primerih pa je za učinkovitost potrebna plazemska koncentracija do 20 µg/ml. Koncentracije 20 µg/ml se ne sme preseči.

#### Porazdelitev

V telesu se razporeja v vse organe in telesne tekočine.

#### Biotransformacija

Presnavlja se v jetrih, eden od presnovkov (3-metilksantin) tudi sam deluje bronhodilatatorno.

#### Izločanje

1.3.1	Theophylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Teofilin in njegovi presnovki se izločajo skozi ledvice.  
Teofilin prehaja skozi posteljico in se izloča v materino mleko.  
Teofilin lahko odstranimo iz obtoka s hemoperfuzijo ali hemodializo.

Jemanje teofilina po obroku lahko upočasnijo absorpcijo teofilina, vendar je ne zmanjša.  
Razpolovna doba teofilina je pri odraslih nekadilcih 7 do 9 ur, skrajšana je pri kadilcih in otrocih, podaljšana pa pri bolnikih z jetrno okvaro in srčnim popuščanjem.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah LD<sub>50</sub> za teofilin znaša po oralnem dajanju od 150 do 300 in pri miših od 235 do 600 mg/kg.

V 13-tedenski raziskavi subkronične toksičnosti pri miših in podganah teofilin ni vplival na smrtnost in ni povzročal sprememb telesne mase, povzročal pa je periarteritis v arterijah in arteriolah mezenteričnih bezgavk in pankreasa. Pri miših so ugotovili signifikantno zmanjšanje teže testisov. Teofilin v odmerkih, ki so 6 – 225-krat večji od humanih terapevtskih, povečuje pogostost kongenitalnih anomalij pri brejih miših in podganah. NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) za razvojno toksičnost znaša 282 mg/kg pri miših in pri podganah 124 mg/kg in je približno 10- do 30-krat večji od odmerkov, ki so potrebni za vzdrževanje klinično učinkovitega nivoja teofilina. NOAEL za matere podgan znaša 218 mg/kg in za miši 282 mg/kg. Pri mladičih samic, ki so med brejostjo prejemale teofilin v odmerkih 30-krat večjih od odmerkov za ljudi, so ugotavljali razcepljenost neba, mikrognatijo in okvare prstov, število živorojenih mladičev pa je bilo tudi manjše. Pri podganah niso ugotovili teratogenih učinkov. Pomembnost teh podatkov za klinično uporabo ni znana.

V preizkusih mutagenosti je teofilin signifikantno povečeval indukcijo sestrskih kromatid in lomljenje kromosomov v celičnih kulturah pri koncentracijah teofilina, ki so primerljive s serumskimi koncentracijami, ki se dosežejo pri ljudeh.

Dolgotrajnih študij kancerogenosti s teofilinom ni, narejene pa so s kafeinom kot najpomembnejšim predstavnikom metilksantinov. V dveletni študiji, kjer so podgane dobivale dnevne odmerke do 170 mg/kg, in v 18-mesečni študiji, kjer so miši v hrani dobivale dnevno do 55 mg/kg kafeina, niso opazili znakov kancerogenosti.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Vsebina kapsule:

povidon (E1201)  
smukec (E553b)  
kopolimer (vrsta A) amonijevega metakrilata  
kopolimer (vrsta B) amonijevega metakrilata  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
trietilcitrat (E1505)

#### Ovojnica kapsule:

želatina (E441)  
titanov dioksid (E171)  
kinolinsko rumeno (E104)  
indigotin (E132)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.



1.3.1	Theophylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 40 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem (4 pretisni omoti po 10 kapsul), v škatli.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/93/01514/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. 10. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 10. 2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

1. 8. 2022