

ПРЕГЛЕД НА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

NIRYPAN[®] таблети 4 mg, 20 таблети

Име на лекот, облик, јачина и пакување

Производител: **Југоремедија фабрика за лекови АД Зрењанин**

Адреса: **Панчевачка бб 23000 Зрењанин, Србија**

Поднесувател на
барањето: **СЕПТИМА ДООЕЛ**

Адреса : **Лондонска 19, 1000 Скопје, Македонија**

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized representation of the letters "P" and "J".

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ИНТЕРНАЦИОНАЛНО НЕЗАШТИТЕНО ИМА НА ЛЕКОТ (ИНН)

Nirypan® 4 mg таблети

INN: Metilprednizolon

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Nirypan® 4 mg таблети: секоја таблета содржи 4 mg метилпреднизолон.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

- **Ендокрини болести:**

примарна и секундарна адренална инсуфицијенција, конгенитална адренална хиперплазија.

- **Алергиски болести:**

бронхијална астма, ангионевротски оток, серумска болест, атописки дерматитис, контактен дерматитис, алергија на лекови, тежок облик на сезонски и перенијален алергиски ринитис,

- **Ревматски болести:**

Ревматоиден артритис, јувенилен хроничен артритис, анкилозирачки спондилитис, пострауматски остеоартритис, бурзитис, тендовагинитис, епикондилитис, миозитис, фиброзитис, псоријазен и урички артритис.

- **Колагенози:** системски лупус еритематозус, акутен ревматоиден кардитис, дерматомиозитис (полимиозитис), артеритис на гигантски клетки.

- **Дерматози:** пемфигус вулгарис, ексфолијативен дерматитис, булозен дерматитис, тешки облици на себороичен дерматитис и псоријаза, Mycosis fungoides, Erythema multiforma

- **Очни болести:** преден увеитис (иритис, иридоциклитис), дифузен склеритис, длабок паренхимен кератитис, оптички невритис, хориоретинитис, симпатичка офталмија, херпес зостер офталмикус.

- **Нервни болести:** мултипла склероза (акутна егзацербација)

- **Белодробни болести:** пулмонална саркоидоза, Loeffler-ов синдром, дисеминирана туберкулоза, (со соодветни анти-туберкулозни лекови), дифузна интерстицијална фиброза, аспирација на гастричната содржина.

- **Хематолошки болести:** автоимунa хемолитичка анемија, идиопатска тромбоцитопениска пурпура.

- **Неоплазма:** лимфатичка леукемија, акутна леукемија кај деца, малигни лимфоми.

- **Гастроинтестинални болести:** улцерозен колитис, Кророва болест.
- **Останато:** оток на мозокот поради туморот, метастаза, после повреди и операции, трансплатација на органи и коскена срцевина.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Долу наведените препорачани дози се однесуваат на почетни, дневни дози. Дневната доза може да се дава еднаш дневно, поделена во повеќе дози или на секој втор ден, кога минималната ефективна дневна доза ќе се дуплира и се дава секој втор ден во 8 часот наутро.

Несаканите ефекти можат да се минимизираат со употреба на најмалите ефективни дози во текот на најкраток временски период.

Почетната доза зависи од состојбата која се третира и со неа се продолжува додека не се добие задоволувачки клинички одговор, што е најчесто 3 до 7 дена во случај на ревматска болест (освен за акутен ревматски кардитис), алергиски болести на кожата и респираторниот систем, очните болести. Доколку не се добие очекуваниот клинички одговор во текот на 7 дена, потребна е ревалуација на случајот за да би се потврдила почетната дијагноза. Штом се добие соодветен клинички одговор, потребно е постепено да се намалува дневната доза до завршување на третманот во акутните состојби (на пр. сезонска астма, ексфолијативен дерматитис, акутна окуларна инфламација) или до постигнување на минимална ефективна доза на одржување во случај на хронични заболувања (на пр. бронхијална астма, атипичен дерматитис, ревматски артритис, системски лупус еритематозус). Препорачливо намалување на дневната доза не треба да биде поголема од 2 mg во интервали од 7 до 10 дена.

Постари пациенти: Кај терапија на постари лица треба да се имаат во предвид многу посериозните последици на несаканите ефекти на кортикостероидите, особено остеопорозата, дијабетес, хипертензија, склоност кон инфекции, истенчување на кожата.

Деца: Дозата на Nirupan® се одредува во зависност од природата на болеста и потребно е да бидат минимални за најкраток можен период. Ако е можно, пожелно е да се применуваат еднаш дневно и на секој втор ден за да се минимизира супресијата на осовината на хипоталамусот - хипофиза- надбубрежна жлезда и застојот во растот.

Препораки за дозирање

- Ревматиден артритис: тежок облик 12 - 16 mg
умерено тежок 8 - 12 mg
умерен 4 - 8 mg
деца 4 - 8 mg
- Системски дерматомиозитис: 48 mg
- Системски лупус еритематозус: 20 - 100 mg
- Акутна ревматска грозница: 48 mg додека не се нормализира SE во текот на една недела
- Алергиски болести: 12 - 40 mg
- Бронхијална астма: до 64 mg во поединечна доза /на секој втор ден до 100 mg максимално
- Очни болести: 12 - 40 mg
- Хематолошки болести и леукемија: 16 - 100 mg
- Малигни лимфоми: 16 - 100 mg
- Улцерозен колитис: 16 - 60 mg
- Кророва болест: до 48 mg дневно во акутни епизоди



- Трансплатација на органи: до 3,6 mg/kg/дневно
- Пулмонална саркоидоза: 32 - 48 mg на секој втор ден
- Артеритис на гигантски клетки / ревматска полимиалгија: 64 mg
- Пемфигус вулгарис: 80 – 360 mg

4.3. Контраиндикации

Nirypan® е контраиндициран во случај на позната преосетливост на лек и во случај на системска инфекција доколку не е започната специфична терапија за инфекција.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на предострожност при употреба на лекот

1. Упатството за пациенти се наоѓа во пакување на лекот.
2. Несаканите ефекти можат да се минимализираат со земање на најмали ефективни дози за најкраток можен период, со земање на дневни дози како една дневна утринска доза, како и земање на лекот секој втор ден, кога е тоа можно. Честите прегледи на пациентите се задолжителни за да може да се одреди дозата на лекот према активноста на болеста (погледни дозирање и начин на примена).
3. Адреналната кортикална атрофија се развива во текот на долготрајната терапија и може да перзистира неколку месеци после престанокот на истата. Кај пациентите кои примиле повеќе од физиолошката доза на системските кортикостероиди (околу 6 mg кортикостероиди) подолго од три недели, не би требало одеднаш да ја прекинат терапијата. Како ќе се намалува дозата на Nirypan® зависи од тоа дали ќе се повтори болеста доколку се прекине со терапија. Клиничката проценка на активностите на болеста може да биде потребна во време на престанок со терапијата. Доколку не се очекува релапс на болеста, но постои можност на супресија на спиралата хипоталамус-хипофиза-надбубрег, дозата на Nirypan® може брзо да се намали на физиолошки дози од 6 mg дневно, после што дозата се намалува бавно да би дошло до опоравување на оваа оска. Ненадејниот прекин на терапијата со системските кортикостероиди, кои се продолжил повеќе од 3 недели, се смета за соодветен доколку проценката е да нема да доведе до влошување на болеста.

Ненадејниот прекин на терапијата - доза од 32 mg дневно метилпреднизолон за 3 недели, не се очекува да доведе до клинички релевантна супресија на хипоталамус-хипофиза-надбубрег на оската кај повеќе пациенти.

Земањето на лекот не се прекинува наеднаш кај пациентите кои :

- земаат повеќе од 6 mg Nirypan® дневно, подолго од 3 недели;
- земаат големи дози Nirypan® (повеќе од 32 mg дневно);
- земале системски кортикостероиди во текот на минатата година;
- имаат други причини за адренална инсуфициенција освен егзогена кортикостероидна терапија;
- земаат повторени дози на лекот навечер.



4. Со оглед да може да дојде до пореметување на секрецијата на минералокортикоиди , соли и/или минералокортикоиди треба истовремено да се надокнадуваат.
5. Пациентите треба да носат со себе карта «Терапија со стероиди», која дава јасни упатства за мерките за предупредување кои треба да ги превземат да се намали ризикот ,и кои обезбедуваат податоци за тоа кој го препишал лекот ,дозата и должината на третманот.
6. Nirupan® може да ги маскира знаците на инфекција ,а истотака и во текот на терапијата може да се појават нови.Супресијата на инфламаторниот одговор и имуните функции ја зголемува склоноста на бактериските ,гливични и вирусни инфекции, како и нивната тежина.Клиничката презентација е често атипична и тешко се открива во раниот стадиум.
7. Варичелата е сериозен проблем, иако и така нормално незнатна болест може да биде фатална кај имуносупресивни пациенти. Пациентите кои не прележале сипаници треба да избегнуваат контакт со луѓе инфицирани со сипаници и херпес зостер а во случај да дојдат во контакт треба да побараат итна медицинска помош. Пасивната имунизација на варичела/зостер со имуноглобулин потребна е кај не-имуните пациенти кои примаат системски кортикостероиди или веќе ги земале во период од претходните 3 месеци. Имуноглобулинот треба да се дава во период до 10 дена од изложување на вирусот.Во случај на инфекција потребно е хоспитализирање и ургентен третман. Во тој случај не се прекинува терапија со Nirupan® но се коригира дозата на лекот.
8. Пациентите кои не прележале заушки треба да избегнуваат контакт со инфицирани луѓе. Примената на имуноглобулинот може да биде потребна во случај на контакт.
9. Живите вакцини не треба да се даваат кај пациенти со оштетен имун систем ,бидејќи може да нема одговор на создавање на антитела на друга вакцина.
10. Употребата на Nirupan® кај пациенти со активна туберкулоза е ограничена на случаи на фулминантни или дисеминирани туберкулози, кога се применуваат со соодветни антитуберкулозни лекови. Од пациентите со латентна туберкулоза или туберкулин позитивен тест потребна е обсервација заради можноста на реактивирање на туберкулозата. Во текот на пролонгирана кортикостероидна терапија овие пациенти треба да примаат хемопрофилактика.
11. Потребно е внимателна примена на Nirupan® кај пациенти кои земаат кардиоактивни лекови , како што се дигоксин, поради со стероиди индициран електролитен дисбаланс и губењето на калиумот(погледни несакани дејства).

Дополнителни предупредувања:

Потребно е посебно внимание како и интензивен мониторинг на пациентите во случаи на употреба на Nirupan® кај пациенти со следните болести.

1. Остеопороза (посебно се во ризик жените после менопауза)
2. Хипертензија или конгестивна срцева инсуфициенција.
3. Тешки психијатриски пореметувања (посебно претходна стероидна психоза)
4. Диабетес мелитус (или позитивна семејна анамнеза)
5. Претходна историја на туберкулоза
6. Глауком (или позитивна семејна анамнеза)
7. Претходна миопатија индицирана со стероиди.
8. Инсуфициенција на црниот дроб или цироза
9. Ренална инсуфициенција
10. Епилепсија

11. Пептичка улцерација
 12. Неодамнешна цревна анастомоза
 13. Предиспозиција за тромбофлебитис
 14. Абцес или други пиогени инфекции
 15. Улцерозен колитис
 16. Дивертикулитис
 17. Миастенија гравис
 18. Окуларен херпес симплекс, заради можност на корнеална перфорација
 19. Хипотиреоидизам
 20. Неодамнешен инфаркт на миокардот
 21. Капоши сарком е пријавен кај пациенти кои примале терапија со кортикостероиди.
- Престанокот на терапијата може да доведе до клиничка ремисија.

Употреба кај деца: Кортикостероидите предизвикуваат заостанатост во растот кај новороденчињата, децата и адолесцентите. Третманот треба да се лимитира на минимална доза на што пократко време доколку е тоа возможно. Да би се намалила супресијата хипоталамус-хипофиза-надбубрег оската и заостанатост во развојот, третманот треба да се сведе на примена на поединечна доза на секој втор ден, доколку е возможно.

Употреба кај постари лица: Вообичаените несакани ефекти на системските кортикостероиди можат да бидат здружени со многу сериозни консеквенци кај постари лица, како што се остеопороза, висок притисок, хипокалемија, дијабетес, осетливост на инфекции, истенченост на кожата. Честите клинички надзори над таквите пациенти се неопходни за да би се избегнале реакциите кои можат да го загорзат животот

4.5. Интеракции со други лекови и други видови на интеракции

1. Пријавена е појава на конвулзии кога се применува Nirupan® со циклоспорин, бидејќи истовремената примена на овие два лека доведува до взаемна инхибиција на нивниот метаболизам. Постои можност да конвулзиите и другите несакани ефекти поединечно за овие два лека најчесто се јавуваат кога се употребуваат заедно.
2. Лекови кои предизвикуваат хепатички ензими, како што се рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин, примидон, го забрзуваат метаболизмот на Nirupan® - от и го намалуваат неговиот ефект.
3. Лековите кои го инхибираат ензимот CYP3A4, како што се циметидин, еритромицин, кетоконазол, итраконазол, дилтиазем можат да го намалат метаболизмот на Nirupan® - от и така ја зголемуваат неговата концентрација во серумот.
4. Стероидите можат да ги намалат ефектите на антихолинестеразата кај миастенија гравис. Саканите ефекти на хипогликемиските агенси (вклучувајќи инсулин), анти-хипертензивни и диуретици се антагонизирани при употреба со Nirupan® - от. Хипокалемскиот ефект на ацетозоламид, loop на диуретици, тиазидни диуретици и карбеноксолон се зголемува во комбинација со Nirupan® - от.
5. Дејството на кумаринските антикоагуланти може да биде зајакнато со истовремена употреба на Nirupan® - от, па се препорачува честа контрола INR или протромбинско време заради опасност од спонтано крварење.
6. Реналниот клиренс на салицилати се зголемува при употреба на Nirupan® - от, па при

неговото укинување од терапија може да доведе до интоксикација со салицилати .Салицилатите и нестероидните -антиинфламаторни лекови треба да се употребуваат внимателно со Nirupan® - от кај пациенти со хипотромбинемија.

7. Nirupan® во интеракција со невромускуларни блокирачки агенси , како што се панкурониум, го намалуваат нивното дејство.

4.6. Примена во период на бременост и доење

Способноста на кортикостероидите да поминат низ плацентата е различна. Метилпреднизолонот односно Nirupan® ја поминува плацентата.

Испитувањето на скотните животни ,утврдено е дека со примена во текот на бременоста може да доведе до абнормалности во феталниот развој ,како што се расцеп на непца и интра -утерин застој во развојот.Нема сигурни докази дека се случува исто и кај луѓето но при подолга употреба на Nirupan® - от во текот на бременоста може да доведе до интра-утерин застој во растот. Хипоадrenalизам може теоретски да се развие кај новороденчиња во тек на пренатална изложеност на кортикостероиди ,но обично спонтано се решаваат по раѓањето и ретко е клинички значаен. Како и сите други лекови и Nirupan® се дава на трудници само кога е користа поголема од потенцијалниот ризик за плодот и мајката.

Нема податоци за влијание на Nirupan® - от на породувањето.

Лактација

Кортикостероидите се излучуваат во мали количина во мајчиното млеко ,па така да за дози до 40 мг дневно метилпреднизолон не се очекува да предизвикаат системски ефекти кај новороденчињата. Децата , од мајките кои добиваат поголеми дози од наведените , можат да имаат степен на адренална супресија, но користа од доењето ќе преовлада над теоретските ризици.

4.7.Влијание на психофизичките способности за време на управување со моторно возило и ракување со машините

Не постојат податоци за влијанието на Nirupan® - от на управување на моторните возила и ракување со машините.

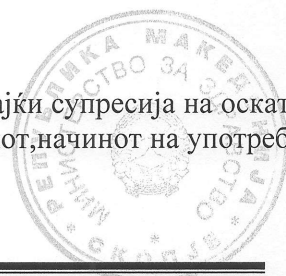
Во текот на терапијата можат да се појават психички пореметувања во вид на еуфорија ,несоница,промени на расположение и личност ,депресија и психотични манифестации.

Постоечката емотивна нестабилност или психотичните тенденции можат да се влошат во текот на терапијата со Nirupan® - от.

Во овие случаи се препорачува да се избегнува управување со моторно возило и ракување на машини до престанокот на споменатите знаци и симптоми..

4.8.Несакани дејства

Инциденцата на несакани дејства при примена на Nirupan® - от,вклучувајќи супресија на оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда во корелација со доза на лекот,начинот на употреба и траење на терапија(погледни одел 4.4).



Гастро-интестинални ефекти : диспепсија ,пептичка улцерација со перфорација и крварење,абдоминална дистензија,езофагеална улцерација ,езофагеална кандидијаза,акутен панкреатитис,перфорација ,црева,гастрична хеморагија.Во текот на терапија со Nirupan® - от Регистрирани се зголемени вредности на аланин трансаминаза(АЛТ,СГПТ)аспартат трансаминази(АСТ,СГОТ) и алкални фосфатази.Овие споменати воглавно не се поврзани со клинички синдром и се реверзibilни после прекинот на терапијата.

Антиинфламаторни и имуносупресивни ефекти: зголемена склоност и потешки облици на инфекции со супресија на клинички симптоми и знаци ,опортунистички инфекции,супресија на кожните тестови,реактивација на туберкулозата(погледни одел 4.4).

Мускулноскелетни ефекти: проксимална миопатија,остеопороза,фрактура на долги коски и пршлени,аваскуларна остонекроза,руптура на тетиви,слабост на мускули.

Електролитен дисбаланс: ретенција на соли и вода ,хипертензија,хипокалемиска алкалоза,конгестивна срцева инсуфициенција.

Дерматолошки ефекти: забавено зараснување на рани,атрофија на кожа ,стрии,телеангиактазии,акни,петехии,екхимози.Опишаните се случаи на Капошиев сарком

Ендокрини / метаболлички ефекти: супресија на оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда,застој во растот кај новороденчињата ,деца и адолесценти ,промени во менструален циклус и аменореа, Кушингов синдром,зајакнат апетит,гојазност,хирзуитизам,намалена толеранција на јагленихидрати со зголемена потреба за антидијабетска терапија ,негативен баланс на калциум и азот.

Невропсихијатриски ефекти: еуфорија ,промена на расположение,депресија,промена на личност ,несоница,псеудомотор церебри кај деца (најчесто после прекин на терапија),психози,влошување на шизофренија,епилепсија.

Офталмолошки ефекти: зголемен интраокуларен притисок,глауком,папилоедем со можни оштетувања на оптичкиот нерв,катаракта,истенчување на корнеата или склерата,егзецербација на вирусни и гливични инфекции на окото,егзофталмус.

Кардиоваскуларни ефекти : миокардијален инфаркт и последователна руптура на миокардот.

Општи ефекти: леукоцитоза,хиперсензитивни реакции вклучувајќи анафилакса ,тромбоемболија,мачнина,перзистентно икање.

Симптоми во тек на нагло прекинување на терапија: Премногу брзо намалување на доза на кортикостероиди после долга терапија може да доведе до акутна адренална инсуфициенција ,хипотензија и смрт (погледни Посебни предупредувања и мерки на предострожност)Може да се појави «синдром» престанок на терапија која вклучува грозница ,мијалгија,артралгија ,ринитис,конјуктивитис,болни кожни нодули пропратени со чешање,и губиток на тежината.

4.9. Предозирање

Не постои клинички синдром на акутното предозирање со Nirupan® - от. Во случај на земање на големи количини на таблети, може да се јави иритација на желудникот. Во тој случај потребно е испирање на желудникот. Нема специфичен антидот. Метилпреднизолонот се диализира.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски податоци

Фармакотерапевтска група: Кортикостероид
АТЦ код: X02AB04

Nirupan® е синтетски глюкокортикоид со умерено јаки инфламаторни и имуносупресивни дејствувања, додека минералокортикостероидната активност е минимална. Инфламаторниот одговор се инхибира без разлика на тоа дали е движечки агенс на механичка, хемиска или имунолошка природа.

На микроскопско ниво Nirupan®-от ја инхибира синтезата и ослободување на медијаторите на воспалението, простагландините, леукотриените, лимфокини, и други цитокини. Инхибира и миграција на макрофаг и синтеза на антиинфламаторни медијатори на вазокортин и липокортин. За антиалергиското дејство значајни се мембранските ефекти кои спречуваат дегранулација на мастоцитите и ослободување на хистамин.

Nirupan® инхибира не само рана фаза на инфламаторен процес (оток, насобирање на фибрин, капиларна дилатација, миграција на макрофагот во инфламаторни регии, фагоцитна активност) туку и покасно манифестира (пролиферација на капилари, пролигерација на фибропласти, насобирање на колаген и цикатризација).

Метилпреднизолон има поголем антиинфламаторен потенцијал од преднизолонот, и помала тенденција да предизвикува задржување на солите и водата.

5.2. Фармакокинетички податоци

Nirupan® се апсорбира во гастроинтестиналниот тракт. Во крвотокот се врзува за плазма протеините и се метаболизира во најголем дел во црниот дроб во неактивни метаболити (од кои се главни 20,13-хидроксиметил-преднисолон и 20 β -хидрокси-6 α -метилпреднизолон), но во бубрезите се излачува и во урината. Клиренс Nirupan® - от е променлив при истовремена примена на еритромицин, рифампицин, теофилин и др. Не е потребна корекција на дозата кај пациенти со ренална инсуфициенција. Лекот може да се хемодијализира.

Полувреме на елиминација од циркулацијата е околу 2,5 часа, а од ткивата 18 до 36 часа, што овозможува да се дава еднаш дневно доза.

Средно време за достигнување на нивото на концентрацијата после оралното давање е 1,1 - 2,2 часа.

Nirupan® лесно ја поминува цереброваскуларната бариера, со најголема концентрација во цереброспинален ликвор од 5 - 6 % соодветно ниво во плазмата.

Највисокото ниво на Nirupan® - от во ликворот се јавува во текот на пет минути до еден саат после и.в. давање на доза од 500 мг на пациенти со лупус церебритис.

Nirypan[®] поминува низ плацентната бариера.

Нема податоци за излучување во мајчино млеко, додека е детектиран во млекото на животните.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Резултатот на студиите за акутна и хронична токсичност покажуваат дека се системските ефекти слични на оние кои се воочени после давање на други глукокортикоиди :

Добивање на телесна маса, атрофија на лимфоидно ткиво и адренална кора. Не постојат докази ,после проценка на различни тестови кои покажуваат дека е метилпреднизолонот канцероген ,мутаген или ја намалува плодноста.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Пченкарен скроб; талк; силициум-диоксид, колоидни безводни; лактоза монохидрат; магнезиум - стеарат.

6.2. Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на употреба

5 години

6.4. Посебни мерки на предупредување при чување

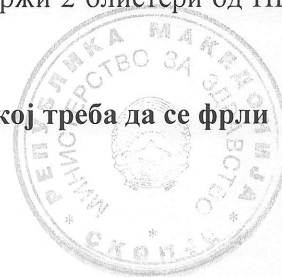
Да се чува во оригинално пакување поради заштита од светлина и влага на температура до 25 °C.

ДА СЕ ЧУВА ПОДАЛЕКУ ОД ДОФАТ НА ДЕЦА.

6.5. Природа и содржина на контактната амбалажа

Nirypan[®] таблети од 4 мг се пакувани по 20 таблети во кутија која содржи 2 блистери од ПВЦ /Алу фолија со по 10 таблети(2 x 10 тбл)

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отфрлање на материјалот кој треба да се фрли после примената на лекот



Нема посебни упатства и мерки на претпазливост.
Лекот се уништува во согласност со важечките прописи.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Југоремедија фабрика на лекови АД Зрењанин
Панчевачка бб,23000 ,Србија

8.ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ /ЗАСТАПНИК :

СЕПТИМА ДООЕЛ
Лондонска 19,1000Скопје,Македонија

9.БРОЈ НА ПРВА ДОЗВОЛА И ОБНОВА НА ДОЗВОЛАТА

Nirypan[®] таблети 4 мг 15-3910/2-04

10.ДАТУМ НА ПРВА ДОЗВОЛА И ДАТУМ НА ОБНОВА НА ДОЗВОЛА

Nirypan[®] таблети 4 мг 18.10.2004.

11. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2007.

