

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК

Xomolix / Ксомоликс 2,5 mg/ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСАВ

Еден милилитар од растворот содржи 2,5 mg дроперидол.
Помошни матери: натриум, <23 mg по милилитар.

За целата листа на помошните материји, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Раствор за инјектирање.

Бистар, безбоен раствор, кој не содржи видливи честички.

pH на дроперидол растворот за инјектирање изнесува 3,0–3,8, а осмоларноста е околу 300 mOsm/kg вода.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Спречување и лекување на постоперативната мачнина и повраќање (PONV) кај возрасни, и како и лек од втора линија, кај деца (2 до 11 години) и адолесценти (12 до 18 години).
- Спречување на мачнина и повраќања предизвикани морфин и деривативи на морфин во тек на постоперативната контролирана аналгезија кај возрасни (*engl.* PCA – patient-controlled analgesia).

При употреба на дроперидол, потребни се определени мерки на претпазливост (види дел 4.2, 4.3 и 4.4).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

За интравенозна употреба.

Спречување и лекување на постоперативната мачнина и повраќање (PONV)

Возрасни: 0,625 mg до 1,25 mg (0,25 до 0,5 ml).

Постари лица (над 65 години): 0,625 mg (0,25 ml)

Лица со бубрежни/црно дробни оштетувања: 0,625 mg (0,25 ml)

Педијатриска популација

Деца (2 до 11 години) и адолесценти (12 до 18 години): 10 до 50 µg/kg (до максимално 1,25 mg).

Деца (помлади од 2 години): не се препорачува употреба на дроперидол.

Употреба на дроперидол е препорачана 30 минути пред очекуваното завршување на операцијата. Повторените дози може да се дадат на секои 6 часа ако е потребно.



Дозирањето треба да се прилагоди на потребите на секој поединечен пациент. Фактори кои треба да се земат во предвид се возраст, телесна тежина, користење на други лекови, видот на анестезијата или оперативниот зафат.

Спречување на мачнина и повраќање предизвикани од морфин и деривативите на морфин во тек на постоперативната контролирана аналгезија (РСА).

Возрасни: 15 до 50 микрограми дроперидол по mg на морфин, до максимална дневна доза од 5 mg дроперидол.

Постари (над 65 години) и пациенти со бубрежни или црно дробни оштетувања: нема достапни податоци за РСА.

Педијатриска популација

Деца (2 до 11 години) и адолесценти (12 до 18 години): не е индициран кај РСА.

Континуирана пулсна оксиметрија треба да се изведува кај пациенти со потврден или со сомнеж од ризик од вентрикуларна аритмија и треба да се продолжи во тек на 30 минути со последователна еднократна доза на интравенозна администрација.

За упатство за разблажување на лекот пред употреба, видете во делот 6.6.

Исто така погледнете во деловите 4.3, 4.4 и 5.1.

4.3 Контраиндикации

Дроперидолот е контраиндициран кај пациенти кај кои е присутно следното:

- Пречувствителност на дроперидол или некоја од помошните материи;
- Пречувствителност на бутирофенони;
- Потврдено постоење или сомнеж на продолжен QT интервал ($QTc > 450$ msec кај жени и > 440 msec кај мажи). Овде се вклучени пациенти со конгенитален продолжен QT интервал, пациенти со позната фамилијарна историја на конгенитално продолжување на QT интервал и пациенти кои земаат лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот (види дел 4.5);
- Хипокалемија и хипомагнезија;
- Брадикардија (фреквенција на срцето < 55 во минута);
- Истовремено земање на терапија која може да предизвика брадикардија;
- Фаеохромоцитом;
- Коматозна состојба;
- Паркинсонова болест;
- Тешка депресија.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата

Централен нервен систем

Дроперидол може да ја зголеми депресијата на централниот нервен систем (ЦНС) предизвикана од други лекови со депресивно делување на ЦНС. Сите пациенти кои примаат анестезија и земаат лекови со јако депресивно делување на ЦНС или покажуваат симптоми на депресија на ЦНС мораат да бидат под строга лекарска контрола.

Истовремено земање на метохлопрамид и други невролептици може да доведе до зголемување на екстра пирамидалните симптоми и поради тоа мора да се избегнува (види дел 4.5).

Потребно е внимание при употреба на дроперидол кај пациенти кои боледуваат (или претходно боледувале) од епилепсија и други состојби кои го предиспонираат пациентот за епилепсија или конвулзии.



Срце и крвни садови

Забележани се блага до умерена хипотензија и повремена (рефлексна) тахикардија по употребата на дроперидол. Таквите реакции обично спонтано престануваат. Но, во случај да хипотензијата трае упорно, можноста од хиповолемија треба да се земе во предвид и да се администрира соодветно надополнување на течностите.

Пациентите со утврден или со сомнеж за постоење, на следните ризични фактори за срцева аритмија, треба внимателно да се испитаат пред да се администрира дроперидол:

- тешка срцева болест, вклучувајќи сериозни вентрикуларни аритмии, атриовентрикуларен блок од втор или трет степен, нарушена функција на синусниот јазол, конгестивно затајување на срцето, исхемиска болест на срцето и хипертрофија на левата комора
- ненадејна смрт во фамилијарната анамнеза;
- застој на бубрезите (особено кај пациенти на хронична дијализа);
- значајна хронична опструктивна болест на белите дробови и респираторен застој;
- фактори на ризик за нарушување на електролитите, кои се гледаат кај пациенти кои земаат лаксативи, гликокортикоиди или диуретици кои не штедат калиум, кај употреба на инсулин кај акутни состојби или кај пациенти со долготрајно повраќање и/или дијареа.

Пред употреба на дроперидол кај пациенти кај кои постои ризик од срцева аритмија потребно е да се определи нивото на електролити и креатинин во серумот и да се исклучи присуство на продолжен QT интервал.

Кај пациенти кај кои постои сомнеж или е потврден ризик од вентрикуларна аритмија потребно е да се надгледува оксигенацијата на крвта со континуирана пулсна оксиметрија, која да трае 30 минути по интравенозната употреба на еднократна доза.

Општо

За да се спречи продолжување на QT интервалот, потребно е внимание кај пациенти кои земаат лекови кои може да предизвикаат електролитен дисбаланс (хипокалемија и/или хипомагнезија), т.е. диуретици кои не го штедат калиумот, лаксативи и гликокортикоиди.

Супстанции кои ја инхибираат активноста изоензимите на цитохромот P450 (CYP)-CYP1A2 и CYP3A4—може да го забават распаѓањето на дроперидолот и да го продолжат неговото фармаколошко делување. Поради тоа се советува внимание при истовремена употреба на дроперидол со јаки инхибитори на изоензимите CYP1A2 и CYP3A4 (види дел 4.5).

Пациенти кои боледуваат или кај кои постои сомнеж дека боледуваат од алкохолизам или неодамна конзумирале алкохол во големи количини мора темелно да се прегледаат пред употребата на дроперидол.

Во случај на необјаснета хипертермија, лекувањето треба задолжително да се прекине, поради тоа што хиперемичката може да биде еден од знаците на малиген синдром кој може да се јави со примената на невролептици.

Случаи на венска тромбемболија (VTE) се пријавени со антипсихотични лекови. Бидејќи пациентите третирани со антипсихотици често присутни со стекнати ризик фактори за VTE, треба да се идентификуваат сите можни фактори на ризик за VTE пред и за време на третманот со Ксомоликс и превентивни мерки да се превземат.

Кај постарите пациенти и оние со оштетена бубрежна или црно дробна функција потребно е да се намали дозата (види дел 4.2).

Овој готов лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по 1 ml, т.е., 'не содржи натриум'.

4.5 Интеракција со други лекови и други видови на интеракции

Контраиндициран за истовремена употреба

Лекови за кои е познато дека предизникуваат *torsades de pointes* преку продолжување на QT не смеат да се употребуваат истовремено со дроперидол. Примери вклучуваат:



- Класа IA антиаритмици, (на пр., хинидин, дисопирамид и прокаионамид)
- Класа III антиаритмици (на пр., амиодарон, соталол);
- макролидни антибиотици (на пр., еритромицин, кларитромицин);
- флуорохинолонски антибиотици (на пр., спарфлоксацин);
- антихистаминици (на пр., астемизол, терфенадин);
- определени антипсихотични лекови (на пр., хлорпромазин, халоперидол, пимозид, тиоридазин,
- антималярици (на пр., хлорохин, халофантрин);
- цисаприд, домперидон, метадон, пентамидин.

Истовремената употреба на лекови кои индуцираат екстрапидални симптоми, на пр., метохлопрамин и други невroleптици, може да доведе до зголемена зачестеност на овие симптоми, и треба да се избегнува.

Истовремено консумирање на алкохолни пијалаци и лекови треба да се избегнува.

Внимание се советува при истовремена употреба

За да се намали ризикот од продолжување на QT интервалот, потребно е внимание кај пациенти кои земаат лекови кои лесно може да предизвикаат електролитен дисбаланс (хипокалемија и/или хипомагнезија) на пр., диуретици кои не штетат калиум, лаксативи и гликокортикоиди.

Дроперидолот може да го зголеми делувањето на седативите (барбитурати, бензодиазепин, деривати на морфин). Исто важи и за антихипертензивни, кога може да следува ортостатска хипотензија.

Како и другите седативи, дроперидолот може да ја потенцира респираторната депресија предизвикана од опоидите.

Дроперидолот ги блокира рецепторите на допамин, може да го инхибира делувањето на допамин агонистите, како што се бромокриптин, лисурид и L-допа.

Супстанциите кои го инхибираат делувањето цитокром P450 изоензимите (CYP) CYP1A2, CYP3A4 или и двата, може да ја намали стапката на која дроперидолот се метаболизира и да го продолжи неговото фармаколошко делување.

Поради тоа се советува дроперидолот внимателен да се дава истовремено со CYP1A2 инхибитори (на пр., ципрофлоксацин, тиклопидин), CYP3A4 инхибитори (на пр., дилтиазем, еритромицин, флуконазол, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, верапамил) или и двата (на пр. циметидин, мибефрадил).

4.6 Плодност, бременост и доење

Плодност

Немаше ефекти врз плодноста во студии спроведени кај машки и женски стаорци (види дел 5.3). Клиничките ефекти на дроперидол врз плодноста не се воспоставени.

Бременост

Ограничена број на клинички податоци не покажваа зголемување на малформативниот ризик.

Дроперидол не покажал тератогено делување кај стаорци. Испитувања на животни не се доволни во смисла на проценка на делување на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој и постнаталниот развој.

Кај новороденчиња од мајки под долготрајна терапија со високи дози на невroleптици опишани се привремени невролошки нарушувања од екстрапирамидален тип.



Во пракса, како мерка на претпазливост, подобро да не се применува дроперидол во тек на бременоста. Во доцна бременост, ако е неопходна употребата на дроперидол, се препорачува да се надгледуваат невролошките функции на новороденчето.

Доење

Познато е дека неуролептиците од бутирофенонскиот тип е излачуваат во млекото; лекувањето со дроперидол потребно е да се ограничи на еднакратна употреба. Не се препорачува повторување на дозата.

4.7 Влијание на способноста за управување со возила и работа со машини

Дроперидолот има големо влијае врз способноста со управување со возила и работа со машини. Пациентите не смеат да возат, ниту да работат на машини во тек на 24 часа по употреба на дроперидол.

4.8 Несакани дејства

Најчесто пријавени несакани ефекти во тек на клиничкото искуство биле поспаност и смирување. Дополнително, помалку често биле пријавувани хипотензија, срцева аритмија, невролептичен малиген синдром (NMS) и симптоми поврзани со NMS, плус нарушување на движењето, како што се дискинезија, и случаи на вознемиреност и возбуденост.

Телесен состав	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Помалку чести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Ретки $\geq 1/10.000$ до $< 1/1000$	Многу ретки $< 1/10.000$	Непознато (не може да се процени од достапните податоци)
Нарушување на крвта и лимфниот состав				крвни дискрзии	
Нарушување на имунолошкиот состав			Анафилактичка реакција; ангионевротски едем; преосетливост		
Нарушување на метаболизмот и прехраната					Несоодветна секреција на анти- диуретичниот хормон
Психијатриски нарушувања		вознемиреност немир/акати- зија;	Состојба на збунетост; возбунетост	дисфорија	халуцинации
Нарушувања на нервниот систем	зашеметеност	дистонија; неволни кружни движења на очите		Екстрепира- мидални нарушувања; конвулзии; тремор	Епилептичен напад; Паркинсонова болест; психомоторна хиперактивност; кома
Срцеви нарушувања		тахикардија; вртоглавица	Срцева аритмија, вклучувајќи вентрикуларни аритмии	Срцев застој; <i>Torsade de pointes</i> ; продолжување на QT на електрокардио грам	
Васкуларни	хипотензија				синкопи

нарушувања					
Нарушување на респираторниот, градите и градниот кош					Бронхоспазам ларингоспазам
Нарушување на кожата и поткожното ткиво			осип		
Општо нарушување и реакција на место на употреба			Невролептичен малиген синдром (NMS)	Ненадејна смрт	

Повремено се пројавени симптоми кои можеле да бидат поврзани со NMS, т.е., промени во телесната температура, вкочанетост и температура. Се јавувале и промени на менталниот статус со збрканост или вознемиреност и промени во свеста. Нестабилност на автономниот систем може да се јави преку тахикардија, промена на артерискиот притисок, претерано потење/саливација и тремор. Во екстремни случаи, NMS може да доведе до кома или бубрежни и/или хепато-билијарни проблеми.

Изолирани случаи на аменореа, галактореа, гинекомастија, хиперпролактинемија и олигоменореја се поврзани со продолжено изложување во психијатриските индикации.

Случаи на венски тромбоемболизам, вклучувајќи и случаи на пулмонална емболија и случаи на длабока венска тромбоза се пријавени со антипсихотиците - фреквенција непозната.

Пријавување на сомневање за несакана реакција

Известување за сомневање за несакана реакција по авторизацијата на лекот е важно. Тоа им овозможува континуирано следење на корист/ризик рамнотежа на лекот. На здравствените работници им е побарано да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Манифестации на предозирање со дроперидол се последица на неговото продолжено фармаколошко делување.

Симптоми на случајно предозирање вклучуваат психичка рамнодушност со паѓање во сон, што е понекогаш поврзано со намален артериски притисок.

При повисоки дози или кај осетливи пациенти може да настанат екстрапирамидални симптоми (саливација, неконтролирани движење, понекогаш вкочанети мускули). При токсични дози може да настапат конвулзии. Во ретки случаи пријавениот продолжен QT интервал, вентрикуларни аритмии и ненадејна смрт.

Лечење

Не е познат специфичен антидот. Но во случај на екстрапирамидални реакции потребно е да се примени антихолинергик.

Пациенти кај кои дошло до предозирање со дроперидол мора строго да се надгледуваат поради можна појава на знаци на продолжен QT интервал.

Потребно е да се земат во предвид фактори кои го предиспонираат пациентот за *torsades de pointes*, на пр., нарушување на електролити (особено хипокалемија или хипомагнезија) и брадикардија.



Изразена хипотензија потребно е да се лечи со надополнување на циркулацискиот волумен и преземање на други соодветни мерки. Потребно е да се одржува проодност на дишните патишта и соодветна на оксигенација; постои можност на индикации за воведување на орофарингеален тубус и ендотрахеална интубација.

Ако е потребно, пациентот треба внимателно да се надгледува во тек на 24 часа или подолго; да се одржува телесната температура и да се обезбеди соодветно внесување на течности.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамички особини

Фармакотерапевтска група: Деривати на бутирофенон. АТЦ ознака: N05AD08.

Дроперидолот е бутирофенонски невролептик. За фармаколошкиот профил на дроперидолот својствена е блокада на допаминот и слабо α_1 -адренолитичко делување. Дроперидолот нема антихолинергично и антихистаминско делување.

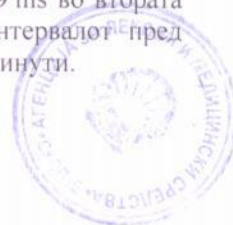
Поради инхибиторно делување на допаминергични рецептори во зона на стимулација во подрачјето *area postrema*, дроперидолот има силно антиеметично делување, што е особено корисно за спечување и лечење на постоперативната мачнина и повраќање и/или мачнина и повраќање предизвикани од опоидни аналгетици.

При дози од 0,15 mg/kg, дроперидолот го намалува просечниот артериски притисок и поради намалување на минутниот волумен во првата фаза, а потоа поради намалениот волумен на оптеретување на срцето (*engl. pre-load*). Овие промени се случуваат независно од промените во контрактибилноста на миокардот или отпор на сидовите на крвните садови. Дроперидолот не влијае на контрактилноста на миокардот ниту на фреквенцијата на срцето, па поради тоа нема негативни инотропни влијанија. Слаба блокада на α_1 -адренергични рецептори може да предизвикаат умерена хипотензија и намалена резистенција на периферните крвни садови, може да се намали белодробниот артериски притисок (особено ако е изразено висок). Исто така може да се намали инциденцијата на аритмијата индуцирана со епинефрин, но не спречува појава на други облици на срцева аритмија.

Дроперидолот во доза од 0,2 mg/kg има специфично антиаритмично делување поради влијание на контрактилноста на миокардот (продолжено рефрактивен период) и намалување на артерискиот притисок.

Спроведени се две испитувања (во едното како контрола се користело плацебо, а во другото активна материја) кај пациенти кои примиле општа анестезија, кои испитувања биле обликувани, за да подобро може да се препознаат промените во QTc интервалите поврзани со лечење на постоперативната мачнина и повраќање со мали дози на дроперидол (интравенски применети дози од 0,625 и 1,25 mg за мачнина и интравенозни применета доза од 0,75 mg за повраќање). Се покажало дека продолжување на QT интервал за 3-6 минути по употребата на дроперидол во доза од 0,625 односно 1,25 mg (15 ± 40 односно 22 ± 41 ms), но тие промени не се разликувале значајно од оние забележани кај употреба на физиолошки раствор (12 ± 35 ms). Немало статистички значајни разлики меѓу групата која примала дроперидол и групата која примала физиолошки раствор со оглед на бројот на пациенти кај кои настапило продолжување на QTc интервалот поголемо од 10% во однос на почетната вредност. Немало докази дека дроперидолот го продолжува QTc интервалот по операцијата.

Не се забележани ектопични аритмии во електрокардиограмските записи или 12-канален електрокардиограмски записи во текот на постоперативниот период. Во испитувањето во кое се споредувала интравенозната употребена доза од 0,75 mg дроперидол со активна материја се утврдило значително продолжување на QTc интервалот (максимално 17 ± 9 ms во втората минута по инјектирањето на дроперидол во однос на траењето на QTc интервалот пред примената инјекција), со тоа да QTc интервалот бил значително понизок по 90 минути.



5.2 Фармакокинетички особини

Делување на единична интравенозна доза настапува 2-3 минути по администрацијата. Смирувачкото и седативното делување вообичаено траат 2 до 4 часа, иако будната состојба може да се намали и до 12 часа.

Распределба

По интравенозна примена, концентрацијата на дроперидол во плазмата нагло опаѓа во тек на првите 15 минути; ова е независно од метаболизмот, и редистрибуцијата на лекот. Врзувањето за плазма протеините изнесува и до 85%-90%. Волуменот на распределба е околу 1,5 l/kg.

Метаболизам

Дроперидолот обемно се разградува во црниот дроб и поминува оксидација, деалкилација, деметилација и хидроксилација преку цитохром P450 изоензимите 1A2 и 3A4, и во помала мерка од изоензимот 2C19. Метаболитите немаат невротичко делување.

Елиминација

Елиминацијата вообичаено се одвива преку метаболизмот; 75% се излачува преку бубрезите. Само 1% од активната супстанца се излачува во непроменет облик преку урината, а 11% со изметот. Плазма клиренсот е 0,8 (0,4-1,8) l/min. Полуживотот на елиминација ($t_{1/2}$) изнесува 134 ± 13 минути.

Педијатриска популација

Во една студија на 12 деца (3,5 до 12 годишна возраст), пријавените вредностите за волуменот на дистрибуција и клиренсот, биле пониски од оние кои се наоѓаат кај возрасната популација ($0,58 \pm 0,29$ l / kg и $4,66 \pm 2,28$ ml / kg * мин соодветно) и се намалуваа паралелно. Полуживотот на елиминација ($101,5 \pm 26,4$ мин) беше сличен со оној најден кај возрасните.

5.3 Неклинички податоци за сигурност во употребата

На темел на податоците од неон-клиничките конвенционални испитувања на токсичноста на повторената доза, генотоксичноста или карциногениот потенцијал и репродуктивната токсичност, не постои посебен ризик за луѓето.

Електрофизиолошките испитувања *in vitro* и *in vivo* покажуваат дека кај луѓето постои општ ризик од продолжување на QT интервалот кој е поврзан со употребата на дроперидолот.

Кај луѓето максималната концентрација на слободен дроперидол во плазмата е приближно четири пати поголема до 25 пати пониска од концентрацијата на дроперидол кои влијаеле на крајните точки испитувани во различни тест системи *in vitro* и *in vivo* користени во проценка на влијанието на овој лек на срцевата реполаризација. Нивоата во плазмата опаѓаат за приближно еден ред на величина во тек на првите дваесет минути по употребата.

Проценка на ризикот врз животната средина (ERA)

Овој производ веројатно нема да претставуваат ризик за животната средина според пропишаната употреба кај пациентите.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Попис на помошни материи

Манитол

Тартарна киселина

Нетриум хидроксид (за регулирање на pH)

Вода за инјекции.



6.2 Инкомпатибилност

Дроперидолот не е компатибилен со барбитурати. Овој лек не смее да се меша со никој друг лек освен со оние наведени во делот 6.6.

6.3 Рок на употреба

Неотворен: 3 години.

По првото отворање: треба веднаш да се употреби.

По разредувањето: Компатибилноста на дроперидолот со морфин сулфатот во 0,9% раствор на натриум хлорид (14 дена на собна температура) е докажана во пластичен шприц. Од микробиолошка гледна точка, разредениот лек мора веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, рокот на траење и условите на чување до употребата се одговорност на корисникот и обично не би требало да се подолги од 24 часа на температура од 2-8°C, освен ако лекот не е разреден во контролирани и асептични услови.

6.4 Посебни мерки при чување на лекот

Лекот се чува во оригинално пакување.

За услови за чување по растворање, и прво отворање на лекот види дел 6.3.

6.5 Вид и содржина на внатрешното пакување (контејнер)

Ампула од кафено стакло тип I која содржи 1 ml раствор за инјектирање, 10 ампули во кутија.

6.6 Посебни мерки за употреба и ракување и посебни мерки за отстранување на неискористениот лек или отпадни материјали кои потекнуваат од лекот

Само за еднократна употреба. Неискористениот раствор мора да се фрли.

Пред употреба потребно е да се прегледа изгледот на растворот. Сметат да се користат само бистри и безбојни раствори кои не содржат видливи честици.

За употреба во аналгезија која е под надзор на пациентот: Извлекете дроперидол и морфин во шприц и до соодветниот волумен, додајте 0,9% натриум хлорид раствор за инјектирање.

Целиот неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани според прописите за отстранување на опасен медицински отпад.

7. Име и адреса на носителот на одобрението за ставање на лекот во промет

Провиденс д.о.о. Загреб,
Претставништво во Македонија
Ул. Козара 13 А-2, 1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК ВО ПРОМЕТ

15-10150/09

9. ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО/ОБНОВАТА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК ВО ПРОМЕТ

од 25.02.2010

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈАТА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2017

