

EMETRIL 1 mg
Филм-обложени таблети

Предлог текст на
**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ
НА ЛЕКОТ**

EMETRIL 1 mg
Филм-обложени таблети
Granisetron

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

EMETRIL 1 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 филм-обложена таблета содржи:

Активна супстанција:

1.12 mg гранисетрон хидрохлорид, еквивалентно на 1.0 mg гранисетрон.

Експципиенси: 71.18 mg лактоза монохидрат, 2.0 mg натриум скроб гликолат,
види дел 4.4.

За комплетната листа на експципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Бели елипсоидни-биконвексни филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

EMETRIL е индициран за превенција или третман на мачнина и/или повраќање индуцирани со цитотоксична терапија и хемотерапија.



EMETRIL 1 mg

Филм-обложени таблети

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање/времетраење и фреквенција на администрација

Превенција на мачнина и повраќање индуцирани од цитостатска терапија и хемотерапија

Возрасни

Препорачаната доза на EMETRIL е 1 mg два пати на ден или 2 mg еднаш на ден.

Кога се даваат 2 mg еднаш на ден, EMETRIL треба да се администрира во рамките на 1 час пред почетокот на цитостатската терапија или хемотерапија.

Кога се дава EMETRIL 1 mg два пати на ден, првата таблета од 1 mg се дава 1 час пред цитостатската терапија или хемотерапија, а втората таблета 12 часа после првата таблета.

Двата терапевски режими се применуваат само на денот/деновите кога се дава хемотерапијата.

Истовремена употреба со дексаметазон

Ефикасноста на EMETRIL може да се зголеми со додавање на дексаметазон.

Максимална доза и времетраење на терапијата

Максималната доза на EMETRIL администрирана перорално во тек на 24 часа не треба да надминува 9 mg.

Начин на употреба

Таблетите се земаат преку уста и се проголтуваат со малку течност.

Додатни информации за специјални популации

Пациенти со бубрежна инсуфициенција или оштетувања на црниот дроб
Не се препорачува прилагодување на дозата.

Педијатриски пациенти

Нема доволно податоци врз основа на кои би можел да се препорачам режим на дозирање за деца под 12 години. Поради тоа, EMETRIL не се препорачува кај оваа возрастна група на пациенти.

Геријатриски пациенти

Во текот на клиничките студии, 325 пациенти на возраст од 65 години или постари примале гранисетрон таблети; од нив 298 биле на возраст од 65 до



EMETRIL 1 mg

Филм-обложени таблети

74 години, а 27 биле на возраст од 75 години или постари. Ефикасноста и безбедноста биле одржувани со зголемувањето на возраста. Не се препорачува прилагодување на дозата.

4.3 Контраиндикации

EMETRIL е контраиндициран кај пациенти со позната преосетливост на гранисетрон хидрохлорид, други 5-HT₃ рецепторни антагонисти или било која друга составна компонента на лекот.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

EMETRIL може да предизвика пролонгиран QT синдром/Torsade de Pointes. Поради тоа, не треба да се употребува кај пациенти со дијагностициран или суспектен конгенитално продолжен QT синдром или Torsade de Pointes.

Бидејќи EMETRIL може да го намали мотилитетот на долните партии од цревниот тракт, пациентите со знаци за субакутна интестинална обструкција треба да се мониторираат по администрација на EMETRIL.

Поради тоа што лекот содржи лактоза, пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, Lapp lactasa дефициентност или глюкозо-галактозна малапсорбција не треба да го земаат овој лек.

Медицинскиот производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една доза.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Гранисетрон не го индуцира ниту пак инхибира цитохром P-450 метаболниот ензимски систем *In vitro*. Не се спроведени лек-лек интеракциони студии за проценка на фармакокинетските или фармакодинамските интеракции со други лекови, меѓутоа, кај луѓе, гранисетрон инјекциите биле безбедно администрирани со лековите кои најчесто се препишуваат со антиеметичка терапија како што се бензодиазепини, невroleптици и анти-улкусни лекови. Гранисетрон инјекциите исто така не влегуваат со интеракција со еметогената канцер хемотерапија. Поради тоа што гранисетрон се метаболизира преку хепаталниот цитохром P-450 метаболен ензимски систем, индукторите или инхибиторите на овие ензими може да го променат клиренсот, а со тоа и полуживотот на гранисетрон. Не се спроведени специфични интеракциони студии кај анестезирани пациенти. Активноста на цитохром P-450 субвафамилијата 3A4 (вклучена во метаболизмот на некои од основните наркотични аналгетични лекови) не била променета од страна на гранисетрон во *In vitro* услови.



EMETRIL 1 mg

Филм-обложени таблети

Во студиите спроведени кај здрави доброволци, не се регистрирани интеракции помеѓу гранисетрон и циметидин или лоразепам. Во клиничките студии исто така не се регистрирани интеракции.

Во *In vitro* хуманите микрозомални студии, кетоконазол ја инхибирал оксидацијата на гранисетрон. Меѓутоа, клиничкото значење на *In vivo* фармакокинетските интеракции со кетоконазол не е позната. Во фармакокинетска студија спроведена кај луѓе, индукцијата на хепаталните ензими со фенобарбитон резултирала со зголемување за 25% на тоталниот плазматски клиренс на интравенскиот гранисетрон хидрохлорид инјекции. Клиничкото значење на овие промени не е познато.

Како и со другите 5-HT₃ антагонисти, регистрирани се случаи на ЕКГ промени вклучувајќи QT продолжен интервал со гранисетрон. Овие ЕКГ промени со гранисетрон биле минорни и генерално не биле од клиничко значење, специфично без да има податоци за проаритмија. Меѓутоа, кај пациентите кои се на истовремен третман со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот и/или се проаритмогени, ова може да резултира со клинички последици.

Апоморфин може да го зголеми хипотензивниот ефект на гранисетрон. Кантарионот може да го намали нивото на гранисетрон.

Додатни информации во однос на специјални популации

Не се спроведени интеракциони студии во однос на педијатриската популација.

4.6. Бременост и доење

Бременост категорија Б

Жени со потенцијал за забременување/контрацепција

За гранисетрон не се достапни клинички податоци за експозиција во текот на бременоста. Анималните студии не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на бременоста, ембрио/феталниот развој, партурацијата или постнаталниот развој (Види дел 5.3).

Потребна е претпазливост кога лекот се препишува кај бремени жени.

Бременост

Не постојат адекватни и добро контролирани студии кај бремени жени. Со оглед на тоа што анималните репродукциони студии не се секогаш



EMETRIL 1 mg

Филм-обложени таблети

предиктивни за хуманиот одговор, лекот треба да се користи во текот на бременоста само ако е навистина неопходен.

Доење

Нема податоци за тоа дали гранисетрон се екскретира во мајчиното млеко. Поради тоа, доењето треба да се прекине во текот на терапијата со EMETRIL.

Фертилитет

Репродуктивните студии спроведени кај гравидни стаорци со орални дози до 125 mg/kg/ден (750 mg/m²/ден, 507 повисоки од препорачаните хумани дози врз основа на телесната површина) и гравидни зајаци со интравенски дози до 32 mg/kg/ден (378 mg/m²/ден, 255 пати повисоки од препорачаните хумани дози пресметанно врз основа на телесната површина) не покажале знаци за оштетување на фертилитетот или оштетување на фетусот од страна на гранисетрон.

4.7. Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Гранисетрон може да предизвика замаеност и поспаност. Пациентите треба да го консултираат својот доктор во однос на способноста за возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Фреквенцијата на јавување на несаканите дејства е дефинирана со користење на следната конвенција:
многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретко ($< 1/10,000$), непознато (не може да се процени од расположивите податоци)

Психијатриски нарушувања

Многу ретко: анорексија

Нарушувања на нервниот систем

Многу често: главоболка

Многу ретко: кома, екстрапирамидални симптоми

Гастроинтестинални нарушувања

Многу често: мачнина, опстипација

Често: намален апетит, дијареа, повраќање, стомачна болка

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Многу ретко: раш



EMETRIL 1 mg

Филм-обложени таблети

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Често: астенија, болка, треска

Многу ретко: анафилакса, несвестица, замаеност, инсомнија, агитација

Срцеви нарушувања

Ретко: аритмија, градна болка

Хепатобилијарни нарушувања

Ретко: абнормална хепатална функција, зголемено ниво на трансаминази

Гранисетрон генерално добро се поднесувал во клиничките студии. Не се регистрирани никакви екстрапирамидални ефекти или други сериозни несакани реакции поврзани со употребата на гранисетрон. Како што е регистрирано и со другите лекови од оваа класа, главоболката и опстипацијата биле најчесто регистрираните несакани дејства, но најфолем дел од нив биле благи или умерени по својата тежина. Регистрирани се и алергиски реакции вклучувајќи минорен кожен раш. Во клиничките студии регистрирано е и транзиторно зголемување на хепаталните трансаминази, генерално во рамките на нормалните вредности.

Дистонијата и дискинезијата се пријавени за лекови од класата на 5-HT₃ антагонисти. Вакви случаи ретко се пријавени со EMETRIL.

Не се регистрирани екстрапирамидални симптоми или други тешки несакани реакции кај пациенти третирани со гранисетрон.

Мачнина и повраќање индуцирани од хемотерапија

Повеќе од 3700 пациенти примале гранисетрон таблети во клиничките студии со еметогена канцер терапија која главно била на база на терапевсики протоколи кои примарно содржат циклофосфамид или цисплатин.

Кај пациентите кои примале гранисетрон таблети од 1 mg два пати на ден во тек на 1, 7 или 14 дена, или таблети од 2 mg еднаш на ден во тек на 1 ден, несаканите дејства кои биле регистрирани кај повеќе од 5% од пациентите третирани со компараторот или плацебо се наведени во табела 1.

Табела 1 – главни несакани дејства во клиничките студии Процент на пациенти со несакани настани				
	Гранисетрон таблети ¹ (2x1 mg)/ден (n=978)	Гранисетрон таблети ¹ (1x2 mg)/ден (n=1450)	Компаратор ² (n=599)	Плацебо (n=185)
Главоболка ³	21%	20%	13%	12%

EMETRIL 1 mg Филм-обложени таблети

Опстипација	18%	14%	16%	8%
Астенија	14%	18%	10%	4%
Дијареа	8%	9%	10%	4%
Стомачна болка	6%	4%	6%	3%
Диспепсија	4%	6%	5%	4%

¹ Несаканите дејства се регистрирани во тек на 7 дена кога гранисетрон таблетите се давани еден ден и во тек до 28 дена кога гранисетрон таблетите се администрирани во тек на 7 или 14 дена.

² Метоклопрамид/дексаметазон; фенотиазини/дексаметазон; само дексаметазон; прохлорперазин.

³ Во отсуство на плацебо група, не е познато колкав број од овие настани може да се припише на гранисетрон, со исклучок на главоболката, која јасно била почеста во однос на компаративната група.

Другите регистрирани несакани дејства во клиничките студии биле:

Гастроинтестинални: во студиите во кои лекот е применуван еден ден и во кои несаканите настани се регистрирани во тек на 7 дена, мачнина (20%) и повраќање (12%) биле регистрирани ако несакани настани после 24-часовниот период на процена на ефикасноста.

Хепатални: во компаративните студии, регистрирана е појава на зголемени вредности на AST и ALT (> 2 пати од горниот лимит на нормалните вредности) кај 5%, односно 6% од пациентите после администрација на гранисетрон таблети. Овие фреквенции не биле сигнификантно различни од оние регистрирани кај компараторите (AST:2%; ALT: 9%).

Кардиоваскуларни: ретко е регистрирана појава на хипертензија (1%), хипотензија, ангина пекторис, атријална фибрилација и синкопа.

Централен нервен систем: замаеност (5%), инсомнија (5%), анксиозност (2%), сомноленција (1%). Регистриран е и еден случај компатибилен, но не и дијагностициран, на екстрапирамидални симптоми кај пациент третиран со гранисетрон таблети.

Хиперсензитивни: регистрирани се ретки случаи на хиперсензитивни реакции, понекогаш тешки (пр. анафилакса, површно и отежнато дишење, хипотензија, уртикарија).



EMETRIL 1 mg

Филм-обложени таблети

Друго: треска (5%). Исто така, регистрирани се настани поврзани со хемотерапијата: леукопенија (9%), намален апетит (6%), анемија (4%), алопеција (3%), тромбоцитопенија (2%).

Мачнина и повраќање индуцирани со зрачење

Во клиничките студии, несаканите дејства регистрирани од страна на пациентите кои примале гранисетрон таблети и истовремено биле подложени на зрачење биле слични со оние регистрирани кај пациентите кои примале гранисетрон таблети пред хемотерапија. Најчесто регистрирани несакани настани биле дијареа, астенија и опстипација. Меѓутоа, појавата на главоболка била поретка кај оваа популација на пациенти.

Пост-маркетиншки искуства

При употреба на гранисетрон регистрирана е појава на продолжување на QT интервалот.

4.9. Предозирање

Не постои специфичен антидот за предозирање со гранисетрон. Во случај на предозирање, треба да се даде симптоматска терапија. Регистриран е случај кој примил 38.5 mg гранисетрон интравенозно. Кај пациентот била регистрирана блага главоболка но не биле забележани други последици.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група:

Фармакотерапевтска група: Серотонински (5-HT₃) антагонисти
АТС код: A04A A02

Гранистеронот е потентен анти-еметик и високо селективен антагонист на 5-хидрокситриптаминските (5-HT₃) рецептори, а има занемарлив или воопшто нема афинитет кон другите типови на рецептори вклучително и 5-HT₁, HT_{1A}, HT_{1B/C}, 5-HT₂ за алфа1, алфа2 или бетаадренорецепторите, за допаминските D₂, или за хистаминските H₁, бензодиазепинските, пикротоксим или опиоидните рецептори.

Серотонинските рецептори од 5-HT₃ тип се лоцирани периферно на вагалните нервни завршетоци и централно во хеморецепторните тригер зони на area postrema. Во текот на хемотерапијата која индуцира повраќање, мукозните ентерохромафински клетки ослободуваат серотонин, кој ги стимулира 5-HT₃ рецепторите. Ова предизвикува вагално еферентно



EMETRIL 1 mg

Филм-обложени таблети

празнење, индуцирајќи повраќање. Анималните студии покажуваат дека врзувајќи се за 5-HT₃ рецепторите, гранисетрон ја блокира серотонинската стимулација, а последователно на тоа и повраќањето после еметогени стимули како што се оние од цисплатин. На анимални модели е покажано дека еднакратна инјекција на гранисетрон превенира повраќање индуцирано од висока доза на цисплатин во рамките на 5 до 30 секунди.

Во најголемиот дел од хуманите студии, гранисетрон имал незначителен ефект на крвниот притисок, срцевата фреквенција или ЕКГ. Не се регистрирани знаци за влијание на плазматскиот концентрации на пролактин или алдостерон во клиничките студии.

После еднакратни и повеќекратни орални дози, гранисетрон таблетите манифестирале транзит во колонот кај здрави доброволци. Меѓутоа, гранисетрон немал ефект на оро-цекалното транзитно време кај здрави доброволци кога е даван како еднакратна интравенска (IV) инфузија во доза од 50 mcg/kg или 200 mcg/kg.

Мачнина и повраќање индуцирани со хемотерапија и радиотерапија

За гранисетрон администриран орално е докажано дека ја превенира мачнината и повраќањето асоцирани со канцер хемотерапија кај возрасни.

Пост-оперативна мачнина и повраќање

За гранисетрон администриран орално е докажано дека е ефикасен во превенција и третман на пост-оперативна мачнина и повраќање кај возрасни.

5.2. Фармакокинетика

Општи карактеристики

Кај здрави доброволци и кај возрасни пациенти со канцер подложени на хемотерија, администрацијата на гранисетрон таблети продуцирала просечни фармакокинетски податоци прикажани во табелата подолу.

Табела 1. Фармакокинетски параметри (Медијана [ранг]) после администрација на гранисетрон таблети

	Максимални плазматски концентрации (ng/ml)	Терминален плазматски полуживот (h)	Волумен на дистрибуција	Тотален клиренс (L/h/kg)
Пациенти со канцер 1 mg 2хна ден, 7 дена (n+27)	5.99 [0.63-30.9]	N.D ¹	N.D	0.52 [0.09-7.37]
Здрави	3.63	6.23	3.94	0.41

EMETRIL 1 mg

Филм-обложени таблети

доброволци 1 mg доза (n=39)	[0.27-9.14]	[0.96-19.9]	[1.89-39.4]	[0.11-24.6]
N.D. Не е одредено				
¹ Не е одредено по орална администрација; после еднакратна интравенска доза на 40 mcg/kg, терминалниот полуживот изнесувал 8.95 часа.				

Апсорпција

Апсорпцијата на гранисетрон е брза и комплетна кога се администрира орално, но оралната биорасположивост е намалена до приближно 60% како резултат на метаболизмот при првото преминување низ црниот дроб. На оралната биорасположивост генерално храната нема влијание. Кога гранисетрон таблетите се администрирале со храна, вредностите на AUC биле намалени за 5%, а вредностите на C_{max} биле зголемени за 30% кај здрави доброволци кои примале еднакратна доза од 10 mg на гладно.

Дистрибуција

Врзувањето за плазматските протеини изнесува приближно 65% и гранисетрон слободно се дистрибуира помеѓу плазмата и црвените крвни клетки.

Гранисетронот екстензивно се дистрибуира со просечен волумен на дистрибуција од приближно 3 L/kg.

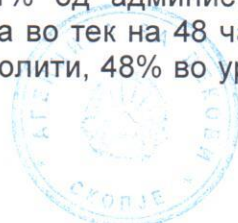
Метаболизам

Начините на биотреансформација вклучуваат N-деметилација и ароматска кружна оксидација следена со конјугација. *In vitro* хепаталните микрозомални студии покажуваат главниот пат на метаболизам на гранисетрон го инхибира кетоконазол, што сугерира на метаболизам посредуван преку цитохром P-450 3A субфамилијата. Анималните студии сугерираат дека некои од метаболитите може исто така да имаат 5-HT₃ рецепторна антагонистичка активност.

Елиминација

Клиреност на гранисетронот се остварува примарно преку метаболизмот. Кај здрави доброволци, приближно 11% од администрираната доза се елиминира како непроменета во урината во тек на 48 часа. Преостанатиот дел од дозата се екскретира како метаболити, 48% во урината и 38% преку фецесот.

Линеарност/не-линеарност



EMETRIL 1 mg

Филм-обложени таблети

Фармакокинетиката на гранисетрон не покажува значајни отстапувања од линеарна фармакокинетика при орални дози до 2.5 пати поголеми од препорачаните клинички дози.

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Пол

Полово специфичните ефекти на фармакокинетиката на гранисетрон не се испитувани. Меѓутоа, после интравенска инфузија на гранисетрон, не се регистрирани разлики во просечните вредности за AUC помеѓу мажите и жените, иако генерално, мажите имале повисоки максимални плазматски концентрации (C_{max}).

Кај постари и педијатриски пациенти и кај пациенти со ренална инсуфициенција или хепатални оштетувања, фармакокинетиката на гранисетрон била одредена после интравенска администрација на гранисетрон.

Регистрирана е висока inter- и intra-subject варијабилност во овие студии.

Пациенти со бубрежна инсуфициенција

Тоталниот клиренс на гранисетрон не бил променет кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција кои примале еднакратна интравенска доза на гранисетрон од 40 mcg/kg.

Пациенти со хепатални оштетувања

Фармакокинетските студии кај пациенти со хепатални оштетувања поради неопластични хепатални заболувања покажуваат дека тоталниот клиренс бил приближно преполовен во споредба со пациентите без хепатални оштетувања. Имајќи ја во предвид дека големата варијабилност во фармакокинетските параметри регистрирана кај пациентите и добрата подносливост на дози над препорачаните дози, не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со можни хепатални функционални нарушувања.

Педијатриски пациенти

Фармакокинетските студии кај педијатриски пациенти со канцер (на возраст од 2 до 16 години), кај кои е давана еднакратна интравенска доза на гранисетрон инјекции од 40 mcg/kg, покажале дека волуменот на дистрибуција и вкупниот клиренс се зголемуваат со возраста. Не е регистрирана поврзаност со возраста во однос на максималните плазматски концентрации или терминалниот полуживот на елиминација. Кога волуменот на дистрибуција и тоталниот клиренс биле прилагодени на телесната тежина, фармакокинетиката на гранисетрон била слична кај педијатриските и возрасните пациенти со канцер.



EMETRIL 1 mg

Филм-обложени таблети

Постари пациенти

Ранговите на фармакокинетските параметри кај постари доброволци (просечна возраст 71 година), кај кои бил даден еднократно интравенска Гранисетрон инјекции во доза од 40 mcg/kg, биле слични со оние кај помлади здрави доброволци; просечните вредности биле пониски за клиренсот и полуживотот кај постарите пациенти.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не откриваат особени опасности за хуманата популација врз основа на конвенционалните студии за токсичност на повторувани дози, канцерогеност, репродуктивна токсичност и генотоксичност.

Канцерогените студии покажуваат дека нема посебна опасност за хуманата популација кога се користи во препорачаните клинички дози. Сепак, кога се администрира во повисоки дози и во текот на подолг временски период ризикот од канцерогеност не може да се отфрли.

Во студија на клониран хуман кардијален јонски канал е покажано дека гранисетронот има потенцијал да влијае на кардијалната реполаризација преку блокада на hERG калиумовите канали. Гранисетронот покажал дека ги блокира и натриумовите и калиумовите канали, што потенцијално влијае и на деполаризацијата и на реполаризацијата преку пролонгирање на PR, QRS и QT интервалите. Овие податоци помагаат во разјаснувањето на молекуларните механизми со кои некои од ЕКГ промените (особено продолжување на QT и QRS) кои се јавуваат, а се поврзани со оваа класа на лекови. Меѓутоа, не постои промена на срцевата фреквенција, крвениот притисок или ЕКГ траката. Ако се јавуваат промени, тие се генерално без клиничко значење.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ескципиенси

Јадро на таблетата

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Натриум скроб гликолат
Магнезиум стеарат

*Филм обвивка**

Хидроксипропил метил целулоза
Титаниум диоксид

EMETRIL 1 mg
Филм-обложени таблети

Полиетилен гликол 400

*како мешавина наречена Opadry Y-1 7000.

6.2. Инкомпатибилности

/

6.3 Рок на употреба

Две (2) години од датумот на производство.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба кој што е наведен на пакувањето.

6.4. Начин на чување

Лекот да се чува на температура под 25⁰С во оригинално пакување. Да се чува на места заштитен од светлина.

6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)

EMETRIL 1 mg филм-обложени таблети е спакуван во блистер пакување кое содржи 10 таблети/кутија со упатство за употреба

6.6 Инструкции за употреба, ракување и диспозиција

Било која количина од неупотребениот производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РИФАМ доо, Гостивар, Р. Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО



EMETRIL 1 mg
Филм-обложени таблети

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2012

