

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Praxiten 15 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Praxiten 15 mg tableta sadrži 15 mg oksazepama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna Praxiten 15 mg tableta sadrži 55 mg laktoza hidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Praxiten 15 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle tablete s ravnom površinom i slovom P utisnutim na jednoj strani tablete, promjera 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Praxiten se primjenjuje:

- u kratkotrajnom liječenju anksioznosti koja uzrokuje teške simptome i onemogućava bolesnika u svakodnevnom životu, bilo da se anksioznost javlja samostalno ili je povezana sa nesanicom ili kratkotrajnom psihosomatskom, organskom ili psihotičnom bolesti
- za ublažavanje apstinencijskog sindroma u alkoholičara

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Potrebno je individualno prilagoditi dozu lijeka i trajanje terapije, te primjenjivati najniže djelotvorne doze u što kraćem periodu. Trajanje liječenja obično traje od nekoliko dana do 4 tjedna uključujući i proces postupnog smanjivanja doze. Period liječenja ne smije se produljivati bez ponovne procjene potreba za nastavkom liječenja.

Budući da je nesanica često prolazna te se pojavljuje na mahove, duža primjena oksazepam tableta često je nepotrebna i nije preporučljiva.

Liječenje kod svih bolesnika mora se ukidati postepeno kako bi se umanjili mogući simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.4.).

Odrasli

1 do 2 tablete tri do četiri puta na dan.

Za liječenje nesаницe 1 ili 2 tablete sat vremena prije spavanja.

Posebne populacije

Za starije bolesnike koristi se manja učinkovita doza koja se po potrebi može postepeno povećavati.

Potreban je oprez kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. U bolesnika s kroničnom bolešću jetre, doziranje lijeka mora biti smanjeno.

Potreban je oprez kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Pedijatrijska populacija

Oksazepam nije namijenjen liječenju djece.

Način primjene

Praxiten tablete se mogu uzimati neovisno o obroku.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na oksazepam, druge benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teška respiratorna insuficijencija
- sindrom apneje u snu
- kronična psihoza
- fobična ili opsesivna stanja
- mijastenija gravis
- teška jetrena insuficijencija

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Razvoj tolerancije

Smanjenje učinkovitosti hipnotskog djelovanja benzodiazepina može se razviti nakon kontinuirane primjene tijekom nekoliko tjedana.

Razvoj ovisnosti

Primjena benzodiazepina i benzodiazepinima srodnih lijekova može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja. To se osobito odnosi na bolesnike sklone alkoholu ili zlouporabi lijekova (narkomani) ili na bolesnike sa značajnim poremećajima osobnosti. Ključne su redovite kontrole tih bolesnika, pri čemu se mora izbjegavati rutinsko propisivanje lijeka, a liječenje se mora prekidati postupno.

Ponekad se simptomi ustezanja mogu javiti već nakon 4-6 tjedana primjene, no veća je vjerojatnost kod primjene dulje od 3 mjeseca te kod naglog prekida uzimanja lijeka. Stoga se lijek uvijek mora postepeno ukidati. Nastup simptoma ustezanja javlja se obično unutar 1-10 dana nakon prekida uzimanja lijeka, a simptomi ustezanja mogu biti glavobolja, izrazita anksioznost, bolovi u mišićima, napetost, nemir, konfuzija, depresija, nesаница, znojenje i razdražljivost.

U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, trajni tinitus, hiperakuzija, utrnulost i trnci ekstremiteta, diskinezija, povraćanje, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, katatonija, halucinacije i epileptički napadi (konvulzije).

Konvulzije su češće u bolesnika s epileptičkim napadajima u anamnezi i u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji mogu sniziti prag za nastajanje konvulzija, npr. antidepresive.

Povratna ("rebound") nesanica ili anksioznost je prolazni sindrom koji može nastati prilikom prestanka primjene lijeka, pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku, a moguće su i druge reakcije, uključujući promjene raspoloženja i uznemirenost. Stoga se preporučuje postupno smanjivanje doze.

Zabilježena je zlouporaba benzodiazepina.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja mora biti što kraće (vidjeti dio 4.2) ovisno o indikaciji, a ne smije biti dulje od 4 tjedna, uključujući i razdoblje postupnog prekida terapije. Primjena dulja od ovog razdoblja zahtijeva ponovnu procjenu stanja.

Potrebno je informirati bolesnika o ograničenoj duljini liječenja i precizno objasniti kako će doza biti postupno smanjivana. Nadalje, važno je da bolesnik bude svjestan mogućnosti pojave povratnog ("rebound") učinka kako bi se smanjila zabrinutost zbog simptoma koji se mogu javiti tijekom prekidanja terapije. Postoji dokaz da se, u slučaju kratkodjelujućih benzodiazepina, simptomi ustezanja mogu pojaviti pri terapijskim dozama, osobito pri većim dozama. Kada se primjenjuju dugodjelujući benzodiazepini, važno je upozoriti da se ne zamjenjuju s kratkodjelujućim benzodiazepinima jer može doći do pojave simptoma ustezanja.

Amnezija

Treba imati na umu da benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. Anterogradna amnezija može se pojaviti pri primjeni terapijskih doza, a rizik se povećava primjenom većih doza. Amnestički učinak može biti povezan s neprikladnim ponašanjem. Ovo stanje obično se javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka te bi zbog smanjivanja rizika bolesnik trebao biti siguran da će imati 7–8 sati neprekinutog sna (vidjeti dio 4.8).

Psihijatrijske i "paradoksalne" reakcije

Pri primjeni benzodiazepina mogu se javiti paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, obmana, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprijateljstvo, manija, nesanica, depresija, neprikladno ponašanje kao i ostali poremećaji ponašanja. Vjerojatnije je da će se pojaviti kod djece i starijih bolesnika. Ako se pojave spomenuti simptomi, mora se prekinuti primjena lijeka.

Rizik pri istodobnoj primjeni opioida

Istodobna primjena Praxitena i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili njima sličnih lijekova, kao što je Praxiten, i opioida treba biti rezervirano za bolesnike za koje alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju Praxitena istodobno s opioidima, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Potrebno je pomno pratiti pokazuju li bolesnici znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom se pogledu nadalje preporuča obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike (ako ih imaju) da obrate pozornost na te simptome (vidjeti dio 4.5).

Posebne skupine bolesnika

Iako postoje radovi koji pokazuju da poremećena funkcija bubrega ili jetre ne utječe na farmakokinetiku oksazepama, ne mogu se u potpunosti zanemariti takva stanja bolesnika, pogotovo kod produljene primjene lijeka. Kod navedenih skupina bolesnika pri primjeni oksazepama potreban je oprez. Benzodiazepini su kontraindicirani u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre jer mogu ubrzati nastanak encefalopatije. U bolesnika s kroničnom bolešću jetre, doziranje lijeka mora biti smanjeno.

Benzodiazepini se ne smiju primjenjivati u djece bez pažljive procjene potrebe za terapijom; trajanje liječenja se mora svesti na najmanju moguću mjeru.

Kako benzodiazepini imaju deprimirajući učinak na respiraciju, potreban je oprez u svim stanjima gdje je ona kompromitirana. Preporučuje se primjena manjih doza u bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika za pojavu depresije disanja.

Farmakokinetika oksazepama je nešto promijenjena u starijih osoba pa je potrebno posebice pažljivo doziranje i postupno povećanje doze do postizanja željenog učinka, kako bi se izbjegla moguća prejak sedacija i ataksija.

Pri primjeni oksazepama rijetko je moguća pojava hipotenzije te je potreban oprez u bolesnika, posebno starijih, u kojih bi pad tlaka doveo do kardijalnih komplikacija.

Iako nema navedene sheme za doziranje u hiper- i hipotireoidizmu, autori provedenih ispitivanja predlažu povećanje doze ili učestalosti davanja u bolesnika s hipertireoidizmom, a smanjenje doze u bolesnika s hipotireoidizmom (zbog izraženije pospanosti i usporenosti).

Ne preporučuje se primjena benzodiazepina kao primarne terapije psihoza. Benzodiazepini se ne smiju koristiti kao samostalna terapija depresije ili anksioznosti povezane s depresijom (u takvih bolesnika ovi lijekovi mogu potaknuti na suicid).

Zabilježeni su slučajevi krvne diskrazije prilikom primjene benzodiazepina. Stoga se preporučuju periodične hematološke pretrage kada se učestale ponovne primjene lijeka smatraju klinički nužnima.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće su dolje navedene interakcije oksazepama:

- **probenecid** - može utjecati na glukuronidnu konjugaciju oksazepama i pojačati njegov učinak, što dovodi do pojačane sedacije
- **drugi depresori SŽS** – oksazepam može pojačati njihovo djelovanje, a u tu skupinu spadaju: antipsihotici, opijati, antidepresivi, hipnotici, anestetici, anksiolitici/sedativi, sedirajući antihistaminici, barbiturati, alkohol. Prilikom istodobne primjene navedenih lijekova (ili alkohola) i oksazepama može doći do pojačane depresije središnjeg živčanog

sustava. Istodobna terapija s opijatima može izazvati pojačanu euforiju koja vodi k povećanoj psihičkoj ovisnosti.

- **oralni estrogini** – istodobna primjena može smanjiti razinu oksazepama u plazmi
- **antibiotici** – rifampicin može ubrzati metabolizam oksazepama
- **antivirusni lijekovi** – istodobna primjena zidovudina i benzodiazepina može smanjiti klirens zidovudina, a ritonavir može inhibirati metabolizam benzodiazepina u jetri
- **antiepileptici** – istodobna primjena fenitoina može uzrokovati smanjenje razine oksazepama u serumu
- **antihipertenzivi** – pojačani hipotenzivni učinak; pojačan sedativni učinak tijekom istodobne primjene s alfa blokatorima ili moksonidinom
- **dopaminergici** – tijekom istodobne primjene benzodiazepina može doći do smanjenja terapijskog učinka levodope
- **baklofen** – pojačan sedativni učinak.

Istodobnom primjenom **disulfirama** i **oksazepama** nije utvrđena promjena farmakokinetičkih parametara oksazepama što navodi na zaključak da bi oksazepam mogao biti lijek izbora za bolesnike koji se liječe disulfiramom, a potrebno im je i liječenje benzodiazepinima.

Istodobnom primjenom sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili njima slični lijekovi, kao što je Praxiten, s **opioidima** povećava se rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka depresora središnjega živčanog sustava. Doza i trajanje istodobne primjene trebaju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Utjecaj hrane i alkohola

Kratkotrajna primjena alkohola nema utjecaj na farmakokinetiku oksazepama i nije promijenjen učinak oksazepama, no poznato je da alkohol izaziva depresiju SŽS-a, kao i oksazepam, pa se pri istodobnoj primjeni mogu pojačati učinci na SŽS. Istodobna primjena alkohola i oksazepama se ne preporuča.

Bolesnici na niskokalorijskoj dijeti koja se sastoji od dovoljne količine proteina i male količine ugljikohidrata pokazuju smanjeni metabolizam oksazepama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Oksazepam prolazi kroz placentu u fetalnu cirkulaciju. Primjena oksazepama u trudnoći dozvoljena je samo u strogoj indikaciji i ako, prema procjeni liječnika, moguća korist za trudnicu prevladava moguće rizike po fetus.

Ako se lijek propisuje ženi u reproduktivnoj dobi, mora je se upozoriti da se obrati svom liječniku radi prekida terapije ako planira trudnoću ili sumnja da je zatrudnjela.

Ako se zbog određene indikacije lijek ipak mora primijeniti u velikim dozama tijekom zadnje faze trudnoće ili tijekom poroda, potreban je oprez jer se mogu očekivati učinci na novorođenče kao što je hipotermija, hipotonija, smanjena aktivnost, apneja, teškoće pri hranjenju i umjerena depresija disanja. Treba naglasiti da kod novorođenčadi još nije u potpunosti razvijen enzimski sustav koji sudjeluje u metabolizmu i eliminaciji lijeka (osobito kod nedonoščadi).

Nadalje, djeca majki koje su kontinuirano uzimale benzodiazepine tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće mogu razviti fizičku ovisnost, a postoji i rizik od razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju.

Dojenje

Poznato je da se oksazepam izlučuje u majčino mlijeko i da novorođenčad sporije konjugira benzodiazepine te je moguća pojava kumulacije koja dovodi do sedacije, a mogući su i problemi u hranjenju novorođenčadi te posljedični gubitak težine.

Oksazepam se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Oksazepam utječe na psihofizičke sposobnosti te je bolesnike potrebno upozoriti da tijekom primjene lijeka ne sudjeluju u radnjama koje zahtijevaju potpunu mentalnu pažnju. Nuspojave koje mogu nastati prilikom primjene oksazepama, poput sedacije, amnezije, omaglice i poremećene mišićne funkcije, mogu nepovoljno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako dođe do skraćenja duljine sna, povećava se vjerojatnost smanjene budnosti (vidjeti dio 4.4).

4.8. Nuspojave

Nuspojave se obično javljaju na početku liječenja i obično se smanjuju te nestaju sa stalnom upotrebom ili nakon smanjivanja doze.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Za sve navedene nuspojave učestalost je nepoznata.

Srčani poremećaji

Tahikardija

Krvožilni poremećaji

Hipotenzija

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Krvna diskrazija uključuje agranulocitozu, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju.

Poremećaji živčanog sustava

Pospanost, omaglica, glavobolja, letargija, tremor, slabljenje memorije, anterogradna amnezija, ataksija, nerazumljiv govor, stupor, sinkopa.

Poremećaji oka

Zamućena slika, diplopija.

Poremećaji probavnog sustava

Mučnina, probavni problemi.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Problemi s mokrenjem.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Alergijske kožne reakcije, osipi (morbiliformni osip, urtikarija, makulopapularni osip).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Umor

Pretrage

Promjene na EKG-u

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Slabost mišića

Poremećaji jetre i žuči

Oslabljena funkcija jetre i žuči.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Promjena libida.

Psihijatrijski poremećaji

Dezorijentacija, halucinacije, nemir, euforija.

Psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije

Pri primjeni oksazepamoma mogu se javiti paradoksalne reakcije kao što su ljutnja, neprijateljstvo, manija, nesanica, depresija, nemir, agitacija, razdražljivost, agresija, deluzija, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje. Ako se pojave navedeni simptomi, mora se prekinuti primjena lijeka.

Simptomi ustezanja

Sindrom ovisnosti/simptomi ustezanja mogu biti glavobolja, anksioznost, bolovi u mišićima, napetost, nemir, nesanica, razdražljivost, derealizacija, trajni tinitus, hiperakuzija, diskinezija, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, katatonija, epileptički napadi, abdominalni grčevi, mučnina, povraćanje, konfuzija, pojačano znojenje, depresija, depersonalizacija, mišićni grčevi, promjene percepcije, parestezija, fotofobija, tahikardija, tremor, deliriji, halucinacije i paranoidni simptomi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Predoziranje benzodiazepinima manifestira se raznim stupnjevima depresije središnjeg živčanog sustava. U slučaju blažeg predoziranja mogu se pojaviti pospanost, konfuzija, letargija, slabost, usporeni refleksi, usporena srčana frekvencija, problemi s disanjem ili govorom, posrtanje, a u znatno ozbiljnijim slučajevima ataksija, hipotonija, respiratorna depresija, hipotenzija i koma te vrlo rijetko smrt.

Liječenje predoziranja je općenito suportivno. U svjesnog bolesnika, prvo treba potaknuti povraćanje kako bi se smanjila apsorpcija i primijeniti aktivni ugljen, a u bolesnika bez svijesti

potrebno je isprati želudac. Intravenoznom infuzijom tekućina povećava se diureza. U slučaju depresije disanja primjenjuje se kisik, a u slučaju hipotenzije vazopresori. Valja nadzirati i održavati vitalne funkcije.

Benzodiazepinski antagonist flumazenil može se koristiti kao dodatna terapija za liječenje hospitaliziranih bolesnika u slučajevima predoziranja. On antagonizira učinke drugih benzodiazepina sprječavajući njihovo vezanje za GABA-benzodiazepinski receptor i nema uočljivih farmakoloških učinaka. Daje se u dozi od 0,06 mg/kg tjelesne mase ili 0,2 mg iv. tijekom jedne minute, a zatim ista doza svake 2 minute do željenog učinka ili do 1 mg sveukupne doze. Već nakon pola do jedne minute dolazi do prekida kome, ali je djelovanje flumazenila vrlo kratko, pa je dozu ponekad potrebno ponoviti. Primjena flumazenila može izazvati konvulzije, naročito u bolesnika koji dugotrajno koriste benzodiazepine ili tricikličke antidepresive. Oksazepam se ne može iz organizma ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav; psiholeptici; anksiolitici; derivati benzodiazepina; ATK oznaka: N05BA04

Mehanizam djelovanja

Oksazepam je psihofarmakološki agent iz skupine benzodiazepina i ima lagani, ali pouzdani anksiolitički učinak. Aktivna tvar, oksazepam, proizvodi depresivni učinak na centralni živčani sustav povećanjem ili olakšavanjem učinka inhibicijskih neurotransmitera GABA putem direktnog djelovanja na određeni receptor. Uz to što je anksiolitičan, također ima sedativne i hipnotičke učinke, što ovisi o dozi. Oksazepam je također poznat po antikonvulzivnim i opuštajućim učincima na skeletne mišiće. Također je iznimno učinkovit u bolesnika s afektivno-emocionalnim i psiho-vegetativnim poremećajima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oksazepam se dobro apsorbira nakon primjene u probavni sustav, a unos hrane ne utječe na apsorpciju, dok mu je bioraspodjelivost 65 do 85%. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 3 sata nakon oralne primjene i iznose 450 ng/ml. Uravnotežena koncentracija se postiže nakon 2 dana.

Distribucija

Oko 90 % oksazepama se veže na proteine u plazmi. Volumen distribucije je 1 l/kg.

Biotransformacija

Biotransformacija se događa u jetri vezanjem na glukuronsku kiselinu.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je oko 10 sati, a u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije 48 sati. Izlučuje se urinom u obliku metabolita, a samo 2% nepromijenjen. Samo mala količina oksazepama izlučuje se fecesom.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Farmakokinetika lijeka se mijenja samo neznatno u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blažim poremećajem funkcije bubrega ne dolazi do značajnije promjene koncentracije lijeka u krvi.

Oštećenje jetre

U bolesnika s bolestima jetre ne dolazi do značajnije promjene koncentracije lijeka u krvi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na štakorima tijekom 24 mjeseci oksazepam je primjenjivan u dozama koje su za 30 puta više od maksimalne doze za ljude. Dobiveni rezultati pokazuju povećanu pojavu benignih tumora folikularnih stanica štitnjače, adenoma intersticijalnih stanica testisa i prostate. U drugoj, devetomjesečnoj studiji, uporaba oksazepama u štakora u dozama 35 do 100 puta višim od uobičajene ljudske doze rezultirala je povećanim brojem adenoma jetre ovisne o dozi. Rezultat studija mutagenosti drugih benzodiazepina nisu pokazali nikakve mutagenske učinke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
natrijev škroboglikolat, vrsta A
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, zaštićeno od vlage i svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (2x15) tableta u blisteru (PVC/Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA Hrvatska d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-010353175

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. travanj 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. ožujka 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.01.2021.