

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Rimactan 300 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sadrži 300 mg rifampicina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka kapsula sadrži 50 mg laktoza hidrata i boju azorubine E 122.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Kapsule su tvrde želatinske neprozirne kapsule. Tijelo kapsule je crvene, a kapica smeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje

Liječenje infekcija koje su izazvane uzročnicima osjetljivim na rifampicin:

- svi oblici tuberkuloze - u kombinaciji s još najmanje jednim antituberkulotikom
- eradikacija asimptomatskog kliconoštva *N. meningitidis* i *H. influenzae*
- bruceloza - u kombinaciji s tetraciklinskim antibiotikom
- stafilokokne infekcije uzrokovane uzročnicima rezistentnima na standardne antibiotike - u kombinaciji s još najmanje jednim antistafilokoknim antibiotikom
- lepra - u kombinaciji s ostalim antileproznim lijekovima.

Profilaksa

Kratkotrajna kemoprofilaksa u osoba koje su bile u bliskom kontaktu s oboljelim od meningokoknog meningitisa ili meningitisa uzrokovanog s *H. influenzae*.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dnevna doza rifampicina izračunava se na temelju bolesnikove tjelesne težine i dobi. Kapsule se ne smiju dijeliti. Za bolesnike kojima je potrebna pojedinačna doza različita od 300 mg, 600 mg ili 900 mg, doziranje nije moguće postići primjenom ovog lijeka.

Zbog neprikladnog farmaceutskog oblika, ovaj lijek ne smije se koristiti u djece mlađe od 6 godina.

Tuberkuloza

Rifampicin se mora dati zajedno s drugim djelotvornim antituberkuloticima, kako bi se spriječila moguća pojava na rifampicin rezistentnih sojeva roda *Mycobacteria*.

Uobičajena dnevna doza (kontinuirano liječenje)

Odrasli:

Preporučena jednokratna dnevna doza iznosi 8-12 mg/kg.

- ≥ 50 kg: 600 mg na dan
- < 50 kg: 450 mg na dan (vidjeti opće preporuke o doziranju)

Pedijatrijska populacija:

Preporučena jednokratna dnevna doza iznosi 15 (10 - 20) mg/kg dnevno (najveća dnevna doza 600 mg).

- djeca dobi od 6 do 12 godina – 300 mg na dan
- djeca starija od 12 godina ≥ 50 kg 600 mg na dan;
 < 50 kg: od 300 do 450 mg na dan, ovisno o tjelesnoj masi

Intermitentno liječenje

Odrasli:

- 10 mg/kg (uobičajeno 600 mg) dva do tri puta tjedno

Djeca starija od 12 godina:

- 15 (10 - 20) mg/kg dva puta tjedno (najveća dnevna doza 600 mg)

Lepra

Odrasli:

Multibacilarni oblik:

600 mg jedanput mjesečno u kombinaciji s dapsonom i klofaziminom tijekom 12 mjeseci.

Paucibacilarni oblik:

600 mg jedanput mjesečno u kombinaciji s dapsonom tijekom 6 mjeseci.

Pri liječenju lepre rifampicin se mora uvijek davati u kombinaciji s najmanje još jednim lijekom protiv lepre.

Pedijatrijska populacija:

U djece starije od 10 godina rifampicin se mora davati s dapsonom u slučaju paucibacilarnog oblika lepre i s dapsonom i klofaziminom u slučaju multibacilarnog oblika lepre.

Preporučeno doziranje u djece starije od 10 godina je 450 mg mjesečno, a u djece mlađe od 10 godina 10 mg/kg (vidjeti opće preporuke o doziranju).

Bruceloza

Odrasli:

600 mg do 900 mg na dan u jednoj dozi, u kombinaciji s još jednim antibakterijskim lijekom (doksiciklin). Liječenje traje najkraće 45 dana.

Djeca starija od 12 godina:

600 mg na dan u jednoj dozi u kombinaciji s još jednim antibakterijskim lijekom (doksiciklin).

Stafilokokne infekcije uzrokovane uzročnicima rezistentnima na standardne antibiotike

Odrasli:

600-1200 mg na dan podijeljeno u dvije pojedinačne doze

Mora se primijeniti u kombinaciji s još najmanje jednim antistafilokoknim antibiotikom.

Sigurnost i djelotvornost primjene rifampicina u ovoj indikaciji nije ispitna te se stoga ne smije primjenjivati u osoba mlađih od 18 godina.

Profilaksa meningokokne infekcije, odnosno liječenje meningokoknog kliconoštva

Odrasli:

600 mg dvaput na dan tijekom 2 dana

Djeca starija od 12 godina:

10 mg/kg dvaput na dan tijekom 2 dana (vidjeti opće preporuke o doziranju)

Profilaksu treba započeti što je moguće ranije nakon dodira s oboljelim. Pojedinačna doza ne smije biti veća od 600 mg.

Rifampicin nije lijek izbora za liječenje meningokoknog meningitisa.

Profilaksa infekcija uzročnikom *Haemophilus influenzae*, odnosno liječenje kliconoštva *Haemophilus influenzae*

Odrasli i djeca starija od 6 godina: Za članove domaćinstva među kojima ima djece u dobi od 4 godine ili mlađe, izložene vrsti *H. influenzae B*, preporučuje se da svi članovi domaćinstva (uključujući djecu) uzimaju rifampicin u dozi od 20 mg/kg jedanput na dan (maksimalna dnevna doza je 600 mg) tijekom 4 dana.

Prvog oboljelog u domaćinstvu treba liječiti prije otpusta iz bolnice.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre ne smije se premašiti dnevna doza od 8 mg/kg.

Starije osobe

U starijih se osoba izlučivanje rifampicina putem bubrega smanjuje razmjerno fiziološkom slabljenju bubrežne funkcije; zbog kompenzacijskog porasta izlučivanja putem jetre, terminalno vrijeme poluživota u serumu slično je onome u mlađih bolesnika. No budući da su u jednom ispitivanju u krvi starijih bolesnika uočene povišene razine rifampicina, nužan je oprez pri primjeni rifampicina u tih bolesnika, napose ako ima znakova oslabljene funkcije jetre.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule se uzimaju jedan sat prije ili dva sata nakon jela.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na rifampicin ili druge rifamicinske antibiotike ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1., i prisutnost žutice.

Također, rifampicin je kontraindiciran u slučaju istovremene primjene kombinacije sakvinavira i ritonavira.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oprezna primjena potrebna je u bolesnika starije dobi, alkoholičara i bolesnika s jetrenim bolestima u anamnezi.

Bolesnicima s oslabljenom funkcijom jetre rifampicin treba davati samo u nuždi, a i tada oprezno i uz stalan nadzor. U tih se bolesnika preporučuju manje doze rifampicina i pažljivo praćenje jetrene funkcije; vrijednosti serumske glutamin-piruvatne transaminaze (SGPT) i serumske glutamin-oksaloctene transaminaze (SGOT) treba svakako odrediti prije početka liječenja i potom jedanput na tjedan iduća dva tjedna, a zatim svaka dva tjedna tijekom idućih šest tjedana. Uoče li se znaci hepatocelularnog oštećenja, rifampicin treba obustaviti.

Rifampicin treba obustaviti i javiti se klinički značajne promjene jetrene funkcije. U tom slučaju treba razmotriti druge oblike antituberkuloznog liječenja i druge sheme liječenja. Treba hitno zatražiti savjet specijalista za liječenje tuberkuloze. Uvede li se rifampicin ponovno nakon što jetrena funkcija postane uredna, jetrenu funkciju treba svakodnevno pratiti.

Poseban se oprez preporučuje u bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre, starijih bolesnika, pothranjenih bolesnika i djece mlađe od dvije godine u kojih se istodobno s rifampicinom namjerava davati i izoniazid. Ako u bolesnika nema znakova bolesti jetre od ranije, a funkcija jetre je prije početka liječenja bila uredna, pretrage za procjenu jetrene funkcije treba ponoviti samo ako se jave vrućica, povraćanje, žutica ili drugi znaci pogoršanja bolesnikova stanja.

U nekih se bolesnika može u prvim danima terapije javiti hiperbilirubinemija. Ona je posljedica kompeticije između rifampicina i bilirubina za izlučivanje putem bubrega.

Izolirana prijava umjerenog porasta razine bilirubina i/ili transaminaze nije sama po sebi razlog za prekid terapije; odluku treba donijeti nakon ponovljenih pretraga, koje će pokazati smjer u kojem se izmjerene vrijednosti kreću i nakon procjene tih kretanja u kontekstu bolesnikova kliničkog stanja.

Pretrage za procjenu jetrene funkcije treba prije početka liječenja obaviti u svih bolesnika s tuberkulozom.

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće imunološke reakcije (vidjeti nuspojave) tijekom intermitentne terapije (manje od 2-3 puta na tjedan). Bolesnike treba upozoriti na posljedice prekida terapije.

Tijekom dugotrajnog liječenja rifampicinom treba nadzirati krvnu sliku i jetrenu funkciju posebice ako se primjenjuje u kombinaciji s izoniazid pirazinamidom i ostalim antituberkuloticima.

Rifampicin ima sposobnost indukcije enzima, uključivši indukciju sintetaze delta-aminolevulinske kiseline i uzrokovati akutni napadaj porfirije.

Rifampicin boji kožu te mokraću, suze, iskašljaj i ostale tjelesne izlučevine crvenkasto ili narančasto. Može uzrokovati trajnu obojenost mekih kontaktnih leća.

Ponovno liječenje rifampicinom treba početi malim dozama, koje se postupno povećavaju do terapijskih.

Pseudomembranozni kolitis je zabilježen uz gotovo sve antibiotike, uključujući rifampicin te može biti u rasponu od blagog do po život opasnog. Proljev povezan s *Clostridium difficile* zabilježen je uz primjenu gotovo svih antibiotika uključujući rifampicin i može biti u rasponu od blagog proljeva do fatalnog kolitisa. Liječenje antibioticima mijenja normalnu crijevnu floru što može dovesti do prekomjernog rasta *Clostridium difficile*. Mogućnost nastanka proljeva povezanog s *Clostridium difficile* mora se uzeti u obzir u svih bolesnika u kojih se pojavi proljev nakon primjene antibiotika. Potrebno je izbjegavati lijekove koji inhibiraju peristaltiku.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži boju azorubin (E122) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antacidi, narkotici i antikolinergici smanjuju apsorpciju odnosno biološku raspoloživost rifampicina pa ih valja uzeti nekoliko sati nakon rifampicina. Potencijalno hepatotoksični lijekovi i alkohol povećavaju opasnost oštećenja jetre. Rifampicin potiče mikrosomne jetrene enzime pa ubrzava metabolizam mnogih lijekova i smanjuje njihove učinke. To su oralni antikoagulansi, oralni antidijabetici, glikozidi digitalisa, kinidin, meksiletin, propafenon, metadon, fenitoin, barbiturati, benzodiazepini, kortikosteroidi, spolni hormoni, oralni kontraceptivi, teofilin, dapson, kloramfenikol, ketokonazol, ciklosporin, azatioprin, blokatori beta adrenergičnih receptora, verapamil, nifedipin, enalapril, cimetidin, amlodipin. Može se pokazati potrebnim prilagoditi doze tih lijekova ako se daju istodobno s rifampicinom, napose pri uvođenju ili obustavi rifampicina.

Bolesnicama koje uzimaju peroralne kontraceptive treba savjetovati da se za vrijeme dok uzimaju rifampicin koriste alternativnim, nehormonskim metodama kontracepcije. Nadzor nad dijabetesom može biti otežan.

Ako se uz rifampicin daje i aminosalicilna kiselina, razmak između uzimanja jednog i drugog lijeka ne smije biti manji od osam sati, kako bi se osiguralo postizanje zadovoljavajućih razina u krvi.

Rifampicin može usporiti izlučivanje kontrastnih sredstava za rentgensku dijagnostiku žučnih oboljenja. Da bi se izbjegli lažno pozitivni nalazi zbog usporenog izlučivanja bromsulfaleina taj test treba načiniti ujutro prije primjene rifampicina.

Mikrobiološke metode za određivanje folne kiseline i vitamina B₁₂ u serumu se ne primjenjuju u bolesnika koji se liječe rifampicinom, jer su rezultati nepouzdana.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U žena reproduktivne dobi prije početka liječenja rifampicinom mora se isključiti trudnoća. U prvom se tromjesečju trudnoće rabi samo u veoma teškim slučajevima tuberkuloze, ako nije moguće liječenje ostalim antituberkuloticima. U posljednjim tjednima trudnoće rifampicin može uzrokovati postnatalnu hemoragiju u majke i novorođenčeta.

Dojenje

Rifampicin prelazi u mlijeko dojilje, ali u dojenčeta nisu zapažene nuspojave.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Bolesnici dobro podnose rifampicin ako lijek uzimaju ispravno i u preporučenim dozama. Nuspojave se javljaju češće u slučaju intermitentne ili ponovne primjene lijeka nakon prekida liječenja.

Učestalost nuspojava definira se 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).

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			Prolazna leukopenija Eozinofilija Trombocitopenija* Hemolitička anemija*		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja Vrtoglavica				Pospanost Tremor*
<i>Krvožilni poremećaji</i>			Šok*		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</i>				Dispneja*	
<i>Poremećaji probavnog</i>	Anoreksija Mučnina	Povraćanje, Proljevi		Pseudomembranski kolitis	

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>sustava</i>	Bol u trbuhu				
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Asimptomatsko povišenje vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 4.4.)	Hepatitis i žutica uključujući ozbiljne, životno ugrožavajuće jetrene reakcije sa zatajenjem jetre, kao i teški i akutni hepatitis			
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Svrbež s ili bez osipa Urtikarija Crvenilo lica		Ozbiljne kožne reakcije kao Stevens-Johnson sindrom i općenite reakcije preosjetljivosti, tj. dermatitis s ljuštenjem kože, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) i pemfigoidne reakcije		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			Akutno zatajenje bubrega* zbog hemoglobinurije, hematurije, intersticijskog nefritisa, glomerulonefritisa i tubularne nekroze		
<i>Kongenitalni, obiteljski i genetski poremećaji</i>			Indukcija porfirije		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>					Bolest nalik gripi ("flu-syndrome") Vrućica* Slabost*

Opis označenih nuspojava

*U bolesnika na intermitentnoj terapiji, obično nakon 3-6 mjeseci primjene rifampicina (češće pri primjeni doze od ≥ 20 mg/kg), može se javiti 12-satni sindrom nalik gripi. Taj sindrom može biti popraćen vrućicom, tremorom, slabošću, trombocitopenijom, dispnejom, hemolitičkom anemijom, šokom i akutnim zatajenjem bubrega. Te se nuspojave mogu javiti i pri ponovljenoj upotrebi rifampicina nakon kraćeg ili dužeg prekida liječenja. Općenito se nuspojave mogu izbjeći ako se ponovno liječenje započne nižim dozama, koje se zatim postupno povećavaju dok se ne postignu terapijske razine.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Znakovi predoziranja su mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, poremećeno stanje svijesti, povećanje i bolnost jetre, žutica, konvulzije, plućni edem, povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina u krvi. Treba isprati želudac, a zatim dati aktivni ugljen. Ako je povraćanje dugotrajno i iscrpljujuće, indiciran je antiemetik. Jakim diuretikom ubrzava se izlučivanje lijeka iz organizma. Isto se postiže hemodijalizom. Po potrebi se primjenjuju mjere za održavanje vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje infekcija mikobakterijama; antibiotici. ATK oznaka: J04AB02

Rifampicin je rifamicinski antibiotik koji baktericidno djeluje na *Mycobacterium tuberculosis*. Spektar djelovanja obuhvaća nadalje *Mycobacterium leprae* te različite gram-pozitivne (*Staphylococcus aureus* i *Streptococcus epidermidis*) i gram-negativne bakterije (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*).

Rifampicin djeluje baktericidno na ekstracelularno i intracelularno smještene bakterije.

Zbog brzog razvitka rezistencije lijek se ne smije koristiti kao monoterapija u liječenju tuberkuloze, odnosno mora se ustanoviti osjetljivost bakterija na rifampicin. Rifampicin ne pokazuje križnu rezistenciju s ostalim antibioticima (osim s rifamicinskim antibioticima).

Osjetljivi mikroorganizmi relativno brzo postaju rezistentni na rifampicin. Zato se u liječenju tuberkuloze i lepre uvijek daje u kombinaciji s drugim antimikobaktericima jer se tako odgađa odnosno sprječava nastanak rezistencije. Prosječna MIK za osjetljive mikobakterije je 0,1 - 2 µg/ml, za *S. aureus* 0,01 - 0,15 µg/ml, za *N. meningitidis* 0,015 - 1 µg/ml, za *H. influenzae* ≥ 0,5 µg/ml, za *Legionella* 0,015 - 0,03 µg/ml, a za *M. leprae* 0,3 µg/ml.

Veliko kliničko značenje ima sterilizirajući učinak na veliku populaciju (10^8) brzo umnažajućih mikobakterija kod klinički manifestne aktivne tuberkuloze ali i na manju populaciju ($\leq 10^5$) spororastućih mikobakterija smještenih intracelularno u fagocitima, ekstracelularno i u kazeoznom materijalu (semidormanti, dormanti, tzv. spavajući mikroorganizmi).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Rifampicin se apsorbira u želucu i dvanaesniku. Vršna serumska koncentracija od 10 µg/ml postiže se oko 2 sata nakon primjene 10 mg/kg tjelesne mase, odnosno 7 - 9 µg/ml nakon 600 mg, ako se antibiotik uzme na prazan želudac. Istodobno uzimanje hrane smanjuje i usporava apsorpciju.

Distribucija

Nakon apsorpcije vrlo se brzo počinje izlučivati putem žuči i podliježe enterohepatičnoj cirkulaciji, no učinak reapsorpcije smanjuje proces deacetilacije rifampicina u jetri. Oko 80 % rifampicina se veže na bjelancevine plazme. Nevezani antibiotik brzo prodire u tkiva i tjelesne tekućine (uključivo i

cerebrospinalni likvor). U mlijeku je prisutan u malim koncentracijama (1 - 3 µg/ml). Poluvrijeme eliminacije je 2,5 sata za dozu od 300 mg, 3 - 4 sata za dozu od 600 mg, a oko 5 sati za dozu od 900 mg. Tijekom dugotrajne uporabe smanjuje se biološka raspoloživost rifampicina, a poluvrijeme eliminacije se skraćuje (za 600 mg iznosi 1- 2 sata).

Biotransformacija

U jetri se rifampicin deacetilira u također aktivni deacetilrifampicin, koji se izlučuje putem žuči. Indukcijom jetrenih enzima rifampicin pospješuje vlastitu razgradnju. Osim toga inducira i ekstrahepatalne enzime, pretežno u stijenci crijeva. Tako se u dugotrajnoj uporabi koncentracije u plazmi smanjuju.

Eliminacija

Do 18 % doze izluči se mokraćom u nepromijenjenom obliku. Smanjena funkcija bubrega mijenja poluvrijeme eliminacije tek nakon primjene doze > 600 mg, ako je funkcija jetre normalna. Pri umjereno smanjenoj funkciji jetre koncentracija rifampicina u plazmi je neznatno povećana, a pri znatno smanjenoj funkciji potrebno je smanjiti dozu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Studije u ženki miševa i to soja koji je posebice osjetljiv na spontani nastanak hepatoma pokazale su da rifampicin u dozama 2 do 10 puta većima od maksimalne doze u ljudi tijekom jedne godine uzrokuje signifikantno povećanje učestalosti hepatoma. Studije u mužjaka miševa istog soja i u mužjaka i ženki miševa drugih sojeva, te u štakora nisu pokazale tumorogene učinke rifampicina.

Poremećaj osteogeneze i embriotoksičnost su prijavljeni u kunića kojima je rifampicin davan u dozama do 20 puta većim od uobičajene dnevne humane. Studije u glodavaca su pokazale da rifampicin u dozama 150 do 250 mg/kg na dan uzrokuje kongenitalne malformacije, u prvom redu rascjep nepca i spinu bifidu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

laktoza hidrat
kalcijev stearat

Kapsula:

želatina

boje: azorubin (E122); željezov oksid, crni (E172); kinolin žuta (E104); željezov oksid, crveni (E172); titanijev dioksid (E171); željezov oksid, žuti(E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

48 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

16 (2x8) kapsula u (PVC/Al) blisteru.
100 (10x10) kapsula u (PVC/Al) blisteru

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

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-098661969

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. kolovoza 1993.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.07.2020.