

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Budosan 2 mg rektalna pjena

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 potisna doza sadrži 2 mg budezonida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna potisna doza Budosan 2mg rektalne pjene sadrži 600,3 mg propilenglikola, 8,4 mg cetilnog alkohola i 15,1 mg cetostearilnog alkohola (komponenta emulgirajućeg voska).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rektalna pjena

Izgled: bijela do bijelosiva, kremasta čvrsta pjena

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje akutnih epizoda ulceroznog kolitisa koji je ograničen na rektum i sigmoidni kolon.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

1 potisna doza 2 mg budezonida dnevno.

Pedijatrijska populacija

Budosan 2 mg rektalnu pjenu ne bi trebalo primijeniti u djece i adolescenata zbog malo iskustva o primjeni u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Za rektalnu primjenu

Budosan 2 mg rektalna pjena može se primijeniti ujutro ili navečer.

Budosan 2 mg rektalna pjena treba prije primjene biti sobne temperature.

Prije uvođenja aplikatora u rektum (toliko duboko koliko je bolesniku podnošljivo), na spremnik je potrebno postaviti aplikator i snažno ga protresti (oko 15 sekundi). Doziranje lijeka bit će točnije ukoliko se glava pumpe drži što je moguće više okomito prema dolje. Za primjenu jedne doze Budosan 2 mg rektalne pjene potrebno je do kraja pritisnuti glavu pumpe i polako ju otpuštati. Aplikator je nakon potiskivanja doze, a prije izvlačenja iz rektuma, potrebno u istom položaju držati 10 do 15 sekundi.

Najbolji učinak se postiže ako se crijeva isprazne prije primjene Budosan 2 mg rektalne pjene.

Trajanje liječenja

Trajanje primjene određuje nadležni liječnik. Akutne epizode ulceroznog kolitisa obično se smiruju nakon 6 do 8 tjedana, te se nakon tog vremena Budosan 2 mg rektalna pjena ne bi više trebala koristiti.

4.3 Kontraindikacije

Budosan 2 mg rektalna pjena ne smije se primijeniti u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- cirozom jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje Budosan 2 mg rektalnom pjenom rezultira nižim sistemskim razinama steroida nego uobičajena terapija oralnim glukokortikosteroidima sa sistemski djelujućim kortikoidima. Prelazak s druge terapije glukokortikosteroidima može stoga dovesti do ponovnog pojavljivanja ili povratka simptoma povezanih s promjenom sistemskih razina steroida.

Oprez je potreban u bolesnika s tuberkulozom, hipertenzijom, diabetes mellitusom, osteoporozom, peptičkim ulkusom, glaukomom, kataraktom, dijabetesom u obiteljskoj anamnezi, glaukomom u obiteljskoj anamnezi ili nekim drugim stanjima u kojima glukokortikosteroidi mogu imati neželjene učinke.

Pojaviti se mogu sistemski učinci glukokortikosteroida, osobito kada je lijek propisan u visokim dozama i kroz dulje vrijeme. Ovi učinci mogu uključivati Cushingov sindrom, adrenalnu supresiju, usporen rast, smanjenu gustoću minerala kostiju, kataraktu, glaukom i širok raspon psihijatrijskih nuspojava ili onih koji utječu na ponašanje (vidjeti dio 4.8).

Infekcije

Supresija upalnog odgovora i imunološke funkcije povećava sklonost infekcijama i njihovu ozbiljnost. U obzir se pažljivo mora uzeti rizik od pogoršanja infekcija bakterijama, gljivicama, amebama i virusima za vrijeme liječenja glukokortikosteroidima. Klinička izraženost često može biti atipična, a teške infekcije, kao što su sepsa i tuberkuloza, mogu biti maskirane i tako dostići uznapredovali stadij prije nego što su prepoznate.

Vodene kozice

Posebna pažnja mora se obratiti na infekciju vodenim kozicama, budući da ova obično blaga bolest može biti smrtonosna u imunosuprimiranih bolesnika. Bolesnike koji ovu bolest još nisu preboljeli treba savjetovati da izbjegavaju bliski kontakt s osobama koje imaju vodene kozice ili herpes zoster, te da odmah potraže hitnu liječničku pomoć ako su izloženi. Ako je bolesnik dijete, roditelju se mora dati gore navedeni savjet. Pasivna imunizacija imunoglobulinom varicella zoster (VZIG) potrebna je za sve izložene neimunizirane bolesnike koji primaju sistemske glukokortikosteroide ili su ih primili u zadnja 3 mjeseca; potrebno ju je primijeniti unutar 10 dana od izloženosti vodenim kozicama. Ako je dijagnoza vodenih kozica potvrđena, bolest zahtijeva pažnju specijalista i hitno liječenje. Primjena glukokortikosteroida se ne smije prekinuti, a u slučaju potrebe dozu je moguće povećati.

Ospice

Bolesnici kompromitiranog imuniteta koji dođu u kontakt s ospicama trebali bi, kada god je moguće, primiti normalni imunoglobulin što je ranije moguće nakon izloženosti.

Cjepiva

Živa cjepiva se ne smiju primjenjivati u osoba koje kronično uzimaju glukokortikosteroide. Odgovor protutijela na druga cjepiva može biti umanjen.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Temeljem iskustva s bolesnicima koji imaju kasni stadij primarnog bilijarnog kolangitisa (PBC) uz već razvijenu jetrenu cirozu, očekuje se povećana sistemska raspoloživost budezonida u svih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Međutim, budezonid je u dnevnim oralnim dozama od 9 mg bio siguran i dobro podnošljiv za bolesnike s bolestima jetre bez ciroze jetre. Nema dokaza za potrebom posebne preporuke doziranja lijeka za bolesnike s necirotičnim bolestima jetre ili blagim oštećenjem funkcije jetre.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Ostalo

Glukokortikosteroidi mogu uzrokovati supresiju hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine (HPA) te smanjiti odgovor na stres. Dodatno liječenje sistemskim glukokortikosteroidima se preporučuje u bolesnika s planiranom operacijom ili u drugim stresnim situacijama.

Treba izbjegavati istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Ovaj lijek sadrži 600,3 mg propilenglikola u jednoj potisnoj dozi Budosan rektalne pjene. Propilenglikol može uzrokovati iritaciju kože.

Cetilni alkohol i cetostearilni alkohol uzrokuju lokalnu nadraženost kože (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Srčani glikozidi

Djelovanje glikozida može biti pojačano zbog nedostatka kalija.

Saluretici

Izlučivanje kalija može biti pojačano.

Farmakokinetičke interakcije

Citokrom P450

- *Inhibitori CYP3A4*

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Ketokonazol 200 mg jednom dnevno kroz usta povisio je koncentracije budezonida (3 mg u pojedinačnoj dozi) u plazmi za oko 6 puta za vrijeme istodobne primjene. Kada se ketokonazol primijenio 12 sati nakon budezonida, koncentracije su bile povišene za oko 3 puta. Budući da nema dovoljno podataka za preporuku doze, kombinaciju bi trebalo izbjegavati.

Ostali potentni inhibitori CYP3A4, kao što su ritonavir, itraconazol, klaritromicin i sok od grejpa također mogu uzrokovati znatno povišenje koncentracija budezonida u plazmi. Stoga treba izbjegavati istodobno uzimanje budezonida.

- Induktori CYP3A4
Tvari ili lijekovi koji induciraju CYP3A4, kao što su karbamazepin i rifampicin, mogu umanjiti sistemsku, ali i lokalnu izloženost budezonida u sluznici crijeva. Tada može biti potrebna prilagodba doze.
- Supstrati CYP3A4
Tvari ili lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A4 mogu biti kompetitivni budezonidu. Ako je afinitet kompetitivne tvari za CYP3A4 snažniji, tada to može dovesti do povišene koncentracije budezonida u plazmi, ili – ako se budezonid snažnije veže na CYP3A4 – može doći do povišene razine kompetitivne tvari u plazmi, kada će možda biti potrebna prilagodba/smanjenje doze tog lijeka.

U žena, koje su istodobno primale estrogene ili oralne kontraceptive, prijavljene su povišene razine u plazmi i pojačano djelovanje glukokortikosteroida, no ovo nije primijećeno uz oralne kombinirane kontraceptive niske doze.

Iz razloga što liječenjem budezonidom može doći do supresije funkcije nadbubrežnih žlijezda, ACTH stimulacijski test koji se koristi za dijagnozu zatajenja hipofize može prikazati neispravne rezultate (niske vrijednosti).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjenu u trudnoći treba izbjegavati, osim ako ne postoje uvjerljivi razlozi za liječenje Budosan 2 mg rektalnom pjenom. Postoji malo podataka o ishodima trudnoće nakon oralne primjene budezonida u ljudi. Iako podaci o inhaliranom budezonidu u velikom broju izloženih trudnoća ne ukazuju na nuspojave, za očekivati je da će maksimalne koncentracije budezonida u plazmi biti više pri liječenju Budosan 2 mg rektalnom pjenom u usporedbi s inhaliranim budezonidom. Budezonid je, kao i drugi glukokortikosteroidi, na skotnim životinjama uzrokovao abnormalnosti u razvoju fetusa (vidjeti dio 5.3). Nije utvrđena važnost ovog učinka u ljudi.

Dojenje

Budezonid se izlučuje u majčino mlijeko (dostupni su podaci o izlučivanju nakon uporabe putem inhalacije). Za očekivati je međutim samo manje učinke na dojenče nakon uzimanja Budosana 2 mg rektalne pjene u terapijskom rasponu. Uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i korist liječenja za majku, mora se odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili će se prekinuti/suzdržati od liječenja budezonidom.

Plodnost

Nema podataka o učinku budezonida na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije bilo utjecaja na plodnost nakon liječenja budezonidom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima nisu provedena.

4.8 Nuspojave

Pri procjeni nuspojava korištene su slijedeće konvencije učestalosti:

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).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost prema konvenciji MedDRA	Nuspojave
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	Često	Cushingov sindrom: okruglo lice („moon face“), centripetalni tip pretilosti, smanjena tolerancija glukoze, diabetes melitus, hipertenzija, zadržavanje natrija s nastankom edema, pojačano izlučivanje kalija, neaktivnost ili atrofija adrenalnog korteksa, crvene strije, steroidne akne, poremećaj izlučivanja spolnih hormona (npr. amenoreja, hirsutizam, impotencija)
	Vrlo rijetko	Zaostajanje u rastu u djece
<u>Poremećaji oka</u>	Rijetko	Glaukom, katarakta, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	Često	Dispepsija
	Manje često	Čir na dvanaesniku ili čir na želucu
	Rijetko	Pankreatitis
	Vrlo rijetko	Konstipacija
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>	Često	Povećan rizik od infekcija
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>	Često	Bol u mišićima i zglobovima, slabost i trzanje u mišićima, osteoporoza
	Rijetko	Avaskularna nekroza
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Često	Glavobolja
	Vrlo rijetko	Pseudotumor cerebri uključujući papiloedem u adolescenata
<u>Psijhijatrijski poremećaji</u>	Često	Depresija, razdražljivost, euforija
	Manje često	Psihomotorička hiperaktivnost, tjeskoba
	Rijetko	Agresivnost
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	Često	Alergijski egzantem, petehije, odgođeno cijeljenje rana, kontaktni dermatitis
	Rijetko	Ekhimoza
<u>Krvožilni poremećaji</u>	Vrlo rijetko	Povećan rizik od tromboze, vaskulitis (sindrom sustezanja nakon dugotrajnog liječenja)
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	Često	Pečenje i bol u rektumu
	Vrlo rijetko	Umor, malaksalost

Sljedeće nuspojave dodatno su izviještene u kliničkim studijama s Budosan 2 mg rektalnom pjenom (učestalost: manje često): povećan apetit, povećana razina sedimentacije eritrocita, leukocitoza, mučnina, bol u trbuhu, nadutost, parestezije u području trbuha, analna fisura, aftozni stomatitis, čest nagon za pražnjenjem crijeva, rektalno krvarenje, povišene transaminaze (GOT, GPT), povišeni parametri kolestaza (GGT, AP), povišene amilaze, promjene u razini kortizola, infekcije urinarnog trakta, vrtoglavica, poremećaji u osjetu mirisa, nesanicna, pojačano znojenje, astenija, povećanje tjelesne težine.

Najveći broj nuspojava navedenih u ovom sažetku opisa svojstava lijeka mogu se očekivati i pri liječenju drugim glukokortikosteroidima.

Povremeno se mogu javiti nuspojave tipične za sistemske glukokortikosteroide. Ove su nuspojave ovisne o dozi, trajanju liječenja, istodobnom ili prijašnjem liječenju drugim glukokortikosteroidima, te individualnoj osjetljivosti.

Neke od ovih neželjenih nuspojava prijavljene su tek nakon dugoročnog korištenja oralnog budezonida.

U pravilu je rizik od nuspojava kod Budosan 2 mg rektalne pjene manji nego kod uzimanja glukokortikosteroida sa sistemskim djelovanjem.

Egzacerbacija ili ponovna pojava ekstraintestinalnih manifestacija (osobito onih koje zahvaćaju kožu i zglobove) mogu se javiti kod prelaska bolesnika sa sistemski djelujućih glukokortikosteroida na lokalno djelujući budezonid.

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

Do sada nema poznatih slučajeva predoziranja budezonidom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antidijaroici i pripravci s antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem, kortikosteroidi koji djeluju lokalno
ATK oznaka: A07EA06

Točan mehanizam djelovanja budezonida u liječenju ulceroznog kolitisa/proktosigmoiditisa nije još u potpunosti razjašnjen. Rezultati kliničko-farmakoloških i drugih kontroliranih kliničkih studija snažno ukazuju da se učinkovitost budezonida uglavnom temelji na njegovoj lokalnoj djelotvornosti u crijevu. Budezonid je glukokortikoid s jakim lokalnim protuupalnim djelovanjem.

U dozi od 2 mg rektalno primijenjenog budezonida, koja je klinički ekvivalentna sistemski djelujućim glukokortikoidima, budezonid gotovo da ne uzrokuje supresiju hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine.

Budosan 2 mg rektalna pjena u ispitivanoj dozi od 4 mg budezonida na dan gotovo da nema utjecaja na razinu kortizola u plazmi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Općeniti aspekti budezonida:

Apsorpcija

Sistemska raspoloživost budezonida nakon oralne primjene je oko 10%.

Distribucija

Budezonid ima veliki volumen distribucije (oko 3 l/kg). Vežanje na proteine plazme u prosjeku iznosi 85 – 90%.

Biotransformacija

Budezonid se intenzivno metabolizira u jetri (oko 90%) na metabolite slabog glukokortikoidnog djelovanja. U usporedbi s budezonidom, glukokortikoidno djelovanje glavnih metabolita 6 β -hidroksibudezonida i 16 α -hidroksiprednizolona – koji se tvore putem CYP3A – je manje od 1%.

Eliminacija

Prosječni terminalni polu-život eliminacije nakon oralne primjene iznosi oko 3 – 4 sata. Srednji klirens budezonida iznosi oko 10 l/min.

Posebne skupine bolesnika (bolesnici s oštećenjem funkcije jetre)

Ovisno o vrsti i ozbiljnosti oštećenja funkcije jetre, metabolizam budezonida putem CYP3A može u ovih bolesnika biti smanjen.

Specifični aspekti Budosan 2 mg rektalne pjene:

Apsorpcija:

Područja ispod krivulje koncentracija/vrijeme su nakon rektalne primjene nešto viša nego nakon oralne primjene (historijska kontrola). Vršne razine se nakon primjene Budosan 2 mg rektalne pjene postižu u prosjeku nakon 2 – 3 sata.

Kumulacija nakon ponovljenih primjena može se isključiti.

Raspodjela:

Scintigrafsko ispitivanje s Budosan 2 mg rektalnom pjenom, označenom tehnecijem, u bolesnika s ulceroznim kolitisom pokazalo je raspodjelu pjene kroz cijeli sigmoid.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon ponovljene oralne primjene budezonida (u dozama kao i kod ljudi), u štakora je primijećeno smanjenje broja leukocita (osobito trombocita) i regresija timusa. Postojale su i naznake atrofijom uzrokovane adrenalne neaktivnosti. U žlijezdama dojke je primijećena pojačana proliferacija mliječnih kanala i sekretorna aktivnost. U jednoj dugotrajnoj studiji (104 tjedna), u ženki štakora je bio smanjen broj hematokrita, hemoglobina i eritrocita. U skupinama s istom dozom postojala je tendencija povećanog broja neutrofila i smanjenih vrijednosti limfocita, eozinofila i normocita. Značajno smanjenje broja limfocita bilo je prisutno samo kod muških životinja (imunosupresivni učinak), kao i lagano povišena alkalna fosfataza.

U pasa su ustanovljene smanjene vrijednosti „packed cells“ volumena, povišene koncentracije alkalne fosfataze i alanin-aminotransferaze, adrenalna atrofija i atrofija limfatičnog sustava, povećana masna masa u miokardu, te povišeni sadržaj glikogena u jetri (povećanje jetre).

Mutagenost:

Budezonid nije pokazao mutagene učinke niti u jednom od brojnih *in vitro* i *in vivo* testova.

Kancerogenost:

Mušjaci štakora tretirani budezonidom do 104 tjedna razvili su lagano povećanu incidenciju bazofilnih nakupina u jetri, u usporedbi s kontrolnim životinjama. Incidencija primarnih hepatocelularnih neoplazmi (0,025 i 0,05 mg/kg tjelesne težine/dan), astrocitoma (mušjaci štakora: 0,05 mg/kg tjelesne težine/dan) i tumora dojke (ženke štakora: 0,05 mg/kg tjelesne težine/dan) značajno je povećana u studiji kancerogenosti. Tumori jetre vjerojatno su nastali zbog anaboličkog učinka i povećanog metaboličkog opterećenja za jetru. Rezultati su pokazali klasni učinak u koji su vjerojatno uključeni receptori glukokortikoida.

Reproduktivna toksičnost:

U ispitivanjima na životinjama različitih vrsta, glukokortikoidi su inducirali teratogene učinke (rascjep nepca, skeletne malformacije).

Klinički značaj ovih svojstava do sada još nije razjašnjen. Budezonid je nakon supkutane primjene u glodavaca pokazao promjene već poznate za ostale glukokortikoide.

Ispitivanja na životinjama su također pokazala da primjena sintetskih glukokortikoida za vrijeme gestacije može dovesti do povećanog rizika od retardacije intrauterinog rasta i doprinijeti razvoju krvožilnih bolesti i/ili bolesti metabolizma u odraslih, kao i trajnim promjenama u gustoći receptora glukokortikoida, protoku neurotransmitera i ponašanju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Propilenglikol,
Voda, pročišćena,
Emulgirajući vosak,
Makrogolstearileter,
Cetilni alkohol,
Citratna kiselina hidrat,
Dinatrijev edetat,
Propelenti:
Propan,
N-butan,
Izobutan.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon prve primjene:

4 tjedna

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C. Ne odlagati u hladnjak i ne zamrzavati.

Spremnik je pod tlakom i sadrži 6,5% mase zapaljivog propelenta. Držati podalje od izvora vatre, uključujući cigarete. Čuvati zaštićeno od direktne sunčeve svjetlosti. Spremnik, čak i nakon uporabe, ne otvarati nasilno, bušiti ili spaljivati. Ne koristiti u blizini plamena ili usijanih predmeta.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijski spremnik pod tlakom s odmjernim ventilom; 14 ili 28 aplikatora od PVC-a za primjenu pjene koji su obloženi bijelim vazelinom i tekućim parafinom; 14 ili 28 plastičnih vrećica za higijensko uklanjanje aplikatora.

Veličine pakiranja:

- 1 spremnik s 14 potisnih doza, 14 aplikatora i 14 plastičnih vrećica za higijensko odlaganje aplikatora, u kutiji
- 2 spremnika sa po 14 potisnih doza, 28 aplikatora i 28 plastičnih vrećica za higijensko odlaganje aplikatora, u kutiji

Jedan spremnik Budosan 2 mg rektalne pjene sadrži najmanje 14 potisnih doza (jedna potisna doza sadrži 1,2 g pjene za rektum).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg, Njemačka
tel: +49 761 1514 0
e-mail: zentrale@drfalkpharma.de

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

HR-H-894680121

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. ožujka 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17.11.2022.