

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Gammanorm 165 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imunoglobulin normalni, ljudski (supkutani/intramuskularni)

Jedan ml sadrži:

Imunoglobulin normalni, ljudski 165 mg

(čistoće od najmanje 95% IgG)

Svaka bočica s 6 ml sadrži: 1 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Svaka bočica s 10 ml sadrži: 1,65 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Svaka bočica s 12 ml sadrži: 2 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Svaka bočica s 20 ml sadrži: 3,3 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Svaka bočica s 24 ml sadrži: 4 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Svaka bočica s 48 ml sadrži: 8 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Distribucija podrazreda IgG (približne vrijednosti):

IgG₁ 59%

IgG₂ 36%

IgG₃ 4,9%

IgG₄ 0,5%

Maksimalni sadržaj IgA je 82,5 mikrograma/ml.

Lijek je proizveden iz plazme ljudskih davatelja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 25 mg (ili 1,1 mmol) natrija po bočici od 10ml, 30 mg (ili 1,3 mmol) natrija po bočici od 12 ml, 50 mg natrija (ili 2,17 mmol) po bočici od 20 ml, 60 mg (ili 2,61 mmol) natrija po bočici od 24 ml i 120 mg (ili 5,22 mmol) natrija po bočici od 48 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Tekući pripravak je bistar ili blago opalescentan, bezbojan ili blijedo žute ili svijetlo smeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Indikacije za supkutanu primjenu (SCIg)

Nadomjesno liječenje odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina) kod:

- Sindroma primarne imunodeficijencije sa smanjenim stvaranjem protutijela (vidjeti dio 4.4)
- Hipogamaglobulinemije i opetovanih bakterijskih infekcija u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) u kojih profilaksa antibioticima ne djeluje ili je kontraindicirana.
- Hipogamaglobulinemije i opetovanih bakterijskih infekcija u bolesnika s multiplim mijelomom (MM). Teška kombinirana imunodeficijencija
- Hipogamaglobulinemije u bolesnika prije i nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT).

4.2. Doziranje i način primjene

Nadomjesno liječenje se mora započeti i pratiti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju imunodeficijencija.

Doziranje

Doza i režim doziranja ovise o indikaciji.

Nadomjesna terapija

Lijek je potrebno primijeniti supkutano.

Kod nadomjesnog liječenja može biti potrebno individualno odrediti doziranje za svakog bolesnika, ovisno o farmakokinetičkom i kliničkom odgovoru. Sljedeći režimi doziranja dani su kao smjernica:

Režimom doziranja treba postići najnižu koncentraciju IgG-a (izmjerenu prije naredne infuzije) od najmanje 5 do 6 g/l unutar referentnog intervala serumskog IgG-a za određenu dob. Može biti potrebna udarna doza od najmanje 0,2 do 0,5 g/kg (1,2 do 3,0 ml/kg) tjelesne težine, koju će možda trebati podijeliti na nekoliko dana tako da maksimalna dnevna doza bude od 0,1 do 0,15 g/kg.

Nakon što se postignu razine IgG-a za stanje dinamičke ravnoteže, doze održavanja primjenjuju se u jednakim intervalima (približno jednom tjedno) kako bi se postigla ukupna mjesečna doza od 0,4-0,8 g/kg (2,4 do 4,8 ml/kg). Svaku pojedinačnu dozu možda će biti potrebno primijeniti (injicirati) u različito mjesto.

Najniže potrebne doze lijeka potrebno je odrediti i dalje procjenjivati u odnosu na učestalost pojave infekcija. Za smanjenje učestalosti infekcija možda će biti potrebno povećati najnižu procijenjenu dozu koju je dalje potrebno održavati.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece i adolescenata (0-18 godina) ne razlikuje se od onog u odraslih, jer se doziranje određuje prema tjelesnoj težini i prilagođava kliničkom ishodu za svaku indikaciju za nadomjesnu terapiju.

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Supkutanu infuziju u kućnom liječenju mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u podučavanju bolesnika kućnom liječenju. Bolesnik će učiti o korištenju štrcaljke, tehnikama infuzije, vođenju dnevnika liječenja i prepoznavanju mjera koje treba poduzeti u slučaju teških nuspojava.

Za supkutanu infuziju s pumpom

Gammanorm se može injicirati na mjestima poput abdomena, bedra, nadlaktice i u području kuka. Preporuča se koristiti početnu brzinu primjene od 15 ml/h/mjesto. Ako je podnošljivost dobra (vidjeti dio 4.4), brzina infuzije može se postepeno povećavati za naredne infuzije i to brzinom od 1-2 ml/h/mjesto do 25 ml/h/mjesto primjene. Najveća primijenjena brzina protoka, ukoliko se dobro podnosi, može iznositi 100 ml/h, kombinirano za sva mjesta primjene. Istovremeno se može koristiti više od jednog infuzijskog pribora. Doze iznad 30 ml u odraslih mogu se podijeliti prema preferenciji bolesnika. Najveći volumen koji se primjenjuje po mjestu injekcije ne smije prelaziti 25 ml do 10. infuzije. Nakon 10. infuzije, najveći volumen koji se primjenjuje po mjestu injekcije može se postupno povećavati do 35 ml ukoliko se lijek dobro podnosi. Količina lijeka za infuziju u određeno mjesto primjene varira. U dojenčadi i djece mjesto primjene za infuziju može se mijenjati svakih 5-15 ml. Ne postoji ograničenje za broj mjesta primjene infuzije.

Za supkutanu infuziju štrcaljkom

Predložena najveća brzina infuzije iznosi oko 1-2 ml po minuti. Tjednu dozu može se podijeliti u tri primjene svaki drugi dan. U odraslih se smije primijeniti do najviše 25 ml Gammanorma po jednom mjestu injekcije. Najveći volumen Gammanorma koji se smije primijeniti po mjestu injekcije u djece iznosi 5-15 ml. Dnevnu dozu može biti potrebno primijeniti iniciranjem na više od jednog mjesta. Najviši protok koji se primjenjuje, ukoliko se lijek dobro podnosi, može iznositi 120 ml/h kombinirano za sva mjesta primjene.

Za intramuskularnu primjenu

Intramuskularnu injekciju mora primijeniti liječnik ili medicinska sestra.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

Gammanorm se ne smije primijeniti intravaskularno.

Također se ne smije primijeniti intramuskularno u slučaju teške trombocitopenije i kod drugih poremećaja hemostaze.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ako se Gammanorm slučajno primijeni u krvnu žilu, u bolesnika se može javiti šok. Neophodno je pažljivo se držati preporučene brzine infuzije navedene u dijelu „4.2. Način primjene“. Bolesnike se mora zbog razvoja bilo kakvih simptoma brižno pratiti i pažljivo nadzirati tijekom infuzije.

Određene nuspojave mogu se češće javiti u bolesnika koji normalni ljudski imunoglobulin primaju po prvi put ili, u rijetkim slučajevima, kod promjene lijeka normalnog ljudskog imunoglobulina ili kod duljeg intervala od prethodnog liječenja.

Potencijalne komplikacije često se mogu izbjeći:

- početnim sporim injiciranjem lijeka (vidjeti dio 4.2.);
- pazeći da se zbog pojave bilo kojih simptoma bolesnici brižno prate tijekom infuzije. Kako bi se otkrile potencijalne nuspojave, za vrijeme prve infuzije i u prvom satu nakon prve infuzije, osobito treba nadzirati bolesnike koji normalni ljudski imunoglobulin primaju po prvi put, kod kojih je promijenjena vrsta imunoglobulina ili kod dugog intervala nakon prethodne infuzije.

Sve ostale bolesnike je potrebno pratiti barem 20 minuta nakon primjene lijeka.

U slučaju nuspojave, potrebno je usporiti primjenu ili zaustaviti infuziju. Liječenje ovisi o prirodi i težini nuspojave.

U slučaju šoka potrebno je primijeniti standardno medicinsko liječenje za stanje šoka.

Preosjetljivost

Prave reakcije preosjetljivosti su rijetke. One se osobito mogu javiti u bolesnika s anti-IgA protutijelima pa ove bolesnike treba liječiti s oprezom. Bolesnici s anti-IgA protutijelima, u kojih je liječenje supkutanim lijekovima s IgG protutijelima jedina mogućnost, smiju se liječiti lijekom Gammanorm samo uz strogi liječnički nadzor.

Normalni ljudski imunoglobulin može rijetko inducirati pad krvnog tlaka s anafilaktičkom reakcijom, čak i u bolesnika koji su dobro podnijeli prethodno liječenje normalnim ljudskim imunoglobulinom.

Tromboembolija

Arterijski i venski tromboembolijski događaji uključujući infarkt miokarda, moždani udar, duboku vensku trombozu i plućnu emboliju povezani su s primjenom imunoglobulina. Prije primjene imunoglobulina bolesnici moraju biti dostatno hidrirani. Nužan je oprez u bolesnika s postojećim faktorima rizika za trombotske događaje (poput starije životne dobi, hipertenzije, diabetes mellitus-a i krvožilnih bolesti ili trombotskih epizoda u anamnezi, bolesnika sa stečenom ili naslijeđenom trombofilijom, bolesnika s produljenim razdobljima nepokretnosti, bolesnika s teškom hipovolemijom, bolesnika s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

Bolesnike se mora informirati o prvim simptomima tromboembolijskih događaja uključujući nedostatak zraka, bol i oticanje udova, fokalne neurološke deficite i bol u prsištu te ih je potrebno savjetovati da se, čim nastupe takvi simptomi obrate svom liječniku.

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Sindrom aseptičnog meningitisa prijavljen je u vezi sa supkutanim liječenjem imunoglobulinom; simptomi obično počinju unutar nekoliko sati do 2 dana nakon liječenja. Prekid liječenja imunoglobulinom može rezultirati remisijom AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

Bolesnike se mora informirati o prvim simptomima koji obuhvaćaju tešku glavobolju, ukočenost vrata, omamljenost, vrućicu, fotofobiju, mučninu i povraćanje.

Važna informacija o nekim sastojcima Gammanorma

Za bočicu od 6 ml:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici tj. zanemarive količine natrija.

Za bočice od 10ml, 12 ml, 20 ml, 24 ml i 48 ml:

Ovaj lijek sadrži

25 mg (1,1 mmol) natrija po bočici od 10 ml;

30 mg (1.30 mmola) natrija po bočici od 12 ml;

50 mg (2,17 mmola) natrija po bočici od 20 ml;

60 mg (2,61 mmola) natrija po bočici od 24 ml;

120 mg (5,22 mmola) natrija po bočici od 48 ml;

što odgovara 1,25%, 1,5%, 2,5%, 3,0%, tj. 6,0% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Interferencija sa serološkim pretragama

Nakon injekcije imunoglobulina, prolazno povećanje različitih pasivno prenesenih protutijela u bolesnikovoj krvi može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima u serološkim pretragama.

Pasivan prijenos protutijela protiv eritrocitnih antigena, npr. A, B, D može utjecati na neke serološke pretrage za protutijela crvenih krvnih stanica, na primjer direktni antiglobulinski test (DAT, direktan Coombsov test).

Prenosivi agensi

Standardne mjere za sprečavanje infekcija koje bi mogle nastati primjenom lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, probir pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcije, te uključivanje djelotvornih proizvodnih postupaka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč navedenom, kod primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, mogućnost prijenosa zaraznih agensa ne može se sasvim isključiti. To se također odnosi na nepoznate ili viruse koji će se tek pojaviti, te druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se djelotvornima kod virusa s ovojnicom, kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV).

Poduzete mjere mogu biti ograničene djelotvornosti kod virusa bez ovojnice, kao što su hepatitis A i parvovirus B19.

Kliničko iskustvo vezano na dosadašnje neprenošenje hepatitisa A ili parvovirusa B19 imunoglobulinima ohrabrujuće je, te se također može pretpostaviti da sadržaj protutijela daje važan doprinos virusnoj sigurnosti.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Gammanorm ne štiti od hepatitisa A.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza primjenjive su jednako na odrasle i na djecu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa atenuirana virusna cjepiva

Primjena imunoglobulina može, u periodu od najmanje 6 tjedana pa do 3 mjeseca, umanjiti učinkovitost živih atenuiranih cjepiva, kao što su ospice, rubeola, zaušnjaci ili vodene kozice. Nakon primjene ovog lijeka, a prije cijepjenja živim atenuiranim virusnim cjepivima, treba proći vrijeme od 3 mjeseca. U slučaju ospica, ovaj period može biti i do godinu dana. Bolesnici koji primaju cjepivo protiv ospica trebaju stoga provjeriti status protutijela.

Pedijatrijska populacija

Navedene interakcije primjenjive su jednako na odrasle i na djecu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene ovog lijeka u trudnica nije ustanovljena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima te se stoga lijek samo uz oprez smije primijeniti u trudnica i dojilja. Dokazano je da lijekovi s imunoglobulinima prolaze kroz placentu, a osobito tijekom trećeg trimestra. Kliničko iskustvo s imunoglobulinima ukazuje da ne treba očekivati štetne učinke na tijek trudnoće, plod ili novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko i mogu pridonijeti zaštiti novorođenčadi od patogena koji u organizam ulaze preko sluznice.

Plodnost

Kliničko iskustvo s imunoglobulinima ukazuje na to da se ne očekuju štetni učinci na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti smanjena uslijed nekih nuspojava povezanih s Gammanormom. Bolesnici u kojih se jave nuspojave tijekom liječenja moraju prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima pričekati da se nuspojave povuku.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Povremeno se mogu javiti nuspojave, poput zimice, glavobolje, omaglice, vrućice, povraćanja, alergijskih reakcija, mučnine, artralgijske, niskog krvnog tlaka i umjerene boli u donjem dijelu leđa. U rijetkim slučajevima normalni ljudski imunoglobulini mogu uzrokovati nagli pad krvnog tlaka i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kada bolesnik nije pokazao preosjetljivost kod prethodne primjene lijeka.

Često se mogu javiti lokalne reakcije na mjestu infuzije: oticanje, osjetljivost, crvenilo, induracija, lokalna toplina, svrbež, modrice i osip.

Za sigurnosne informacije o prenosivim agensima vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave uočene u kliničkim ispitivanjima, ispitivanjima sigurnosti primjene nakon stavljanja lijeka na tržište, kao i iz drugih postmarketinških izvora, u skladu s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (SOC i razina preporučenog pojma (eng. Preferred Term Level, PT)) i učestalosti.

Učestalosti su procijenjene sukladno sljedećim konvencijama:

Vrlo često (≥ 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 spontano prijavljene nuspojave nakon stavljanja lijeka na tržište učestalost je kategorizirana kao nepoznata.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	preosjetljivost anafilaktički šok	manje često vrlo rijetko
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	aseptični meningitis omaglica tremor glavobolja	nepoznato često manje često često
<i>Krvožilni poremećaji</i>	tromboembolijski događaji* [#] blijedilo hipotenzija	vrlo rijetko manje često rijetko
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	bronhospazam dispneja kašalj	manje često manje često nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	bol u abdomenu proljev mučnina povraćanje	manje često manje često često često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	urtikarija osip svrbež	nepoznato nepoznato nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	bol u leđima mialgija artralgija	nepoznato često vrlo rijetko
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrućica zimica umor reakcije na mjestu primjene injekcije malaksalost (opće loše osjećanje) naleti crvenila astenija osjećaj vrućine osjećaj hladnoće simptomi nalik na gripu edem lica	vrlo rijetko vrlo rijetko često vrlo često manje često nepoznato manje često manje često manje često nepoznato nepoznato

Vidjeti i dio 4.4

* Naziv najniže razine („lowest level term“; LLT), prema klasifikaciji MedDRA

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i ozbiljnost nuspojava u djece su iste kao u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet 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

Posljedice predoziranja nisu poznate.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunoserumi i imunoglobulini; Imunoglobulini, normalni ljudski
ATK oznaka: J06BA01

Normalni ljudski imunoglobulin uglavnom sadrži imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom protutijela na zarazne agense.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži protutijela IgG prisutna u normalnoj populaciji. Obično se proizvodi iz pulirane plazme iz ne manje od 1000 donacija. Distribucija podrazreda imunoglobulina G slično je proporcionalna onoj u nativnoj ljudskog plazmi. Odgovarajuće doze ovog lijeka mogu vratiti abnormalno niske razine imunoglobulina G u normalan raspon.

Klinička ispitivanja

Gammanorm je primjenjivan u ispitivanju sa 60 osoba s primarnim sindromima imunodeficijencije u dobi od 20 do 79 godina. Ispitivanje je bilo dizajnirano prema cross-over principu a ispitanici su bili liječeni tijekom dva uzastopna perioda od tri mjeseca, prema dodijeljenoj skupini (štrcaljka pa potom pumpa ili pumpa pa potom štrcaljka), bez perioda ispiranja. Stoga je ukupno trajanje liječenja u ispitivanju iznosilo 6 mjeseci za svakog ispitanika.

Srednja mjesečna primijenjena doza iznosila je 496,9 mg/kg tjelesne težine kada se lijek primjenjivao pumpom te 476,2 mg/kg tjelesne težine kada se primjenjivao štrcaljkom. Održive razine IgG sa srednjom koncentracijom od 9,6 g/l postignute su tijekom liječenja u sekvenci s pumpom, dok su tijekom primjene lijeka štrcaljkom srednje koncentracije IgG iznosile 9,4 g/l. Ispitanici su primili srednju vrijednost od 12,8 infuzija Gammanorma tijekom tromjesečnog liječenja u sekvenci primjene lijeka pumpom te srednju vrijednost od 34,2 infuzije tijekom tromjesečne primjene Gammanorma putem štrcaljke.

Pedijatrijska populacija

Na pedijatrijskoj populaciji nisu provedena specifična ispitivanja s Gammanormom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon supkutane primjene Gammanorma, vršne serumske razine se postižu s odgodom od 4 – 6 dana.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da se najniže koncentracije Gammanorma mogu održati režimima doziranja od 100 mg/kg tjedno.

Nakon intramuskularne primjene, normalni ljudski imunoglobulin je u cirkulaciji primatelja bioraspoloživ s odgodom od 2 – 3 dana.

IgG i kompleksi IgG razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava.

Pedijatrijska populacija

Na pedijatrijskoj populaciji nisu provedena specifična ispitivanja s Gammanormom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema relevantnih podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

glicin
natrijev klorid
natrijev acetat polisorbit 80
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.
Lijek se nakon prvog otvaranja mora odmah primijeniti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u kutiji.
Lijek se za vrijeme roka valjanosti može čuvati do 1 mjesec na temperaturi do 25°C, bez ponovnog čuvanja u hladnjaku, te se mora ukloniti ako se nakon isteka tog vremena ne primijeni.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

6 ml, 10 ml, 12 ml, 20 ml, 24 ml ili 48 ml otopine u bočici (staklo tip I) s čepom (bromobutil guma).
1, 10 ili 20 bočica u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek treba prije primjene zagrijati na sobnu temperaturu ili temperaturu tijela.

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna te bezbojna ili blijedo žute ili svijetlo smeđe boje.
Ne koristiti otopine koje su mutne ili imaju talog.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JANA PHARM d.o.o.

Lopašićeva 6

10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-251167379

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2012.

Datum posljednje obnove: 30. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.09.2020.