

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ringerov laktat Fresenius Kabi otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI KVANTITATIVNI SASTAV

500 ml otopine sadrži:

Natrijev klorid	3.000 g
Natrijev laktat, otopina	3.170 g (odgovara 1.585 g natrijevog laktata)
Kalijev klorid	0.200 g
Kalcijev klorid dihidrat	0.135 g

1000 ml otopine za infuziju sadrži:

Natrijev klorid	6.00 g
Natrijev laktat, otopina	6.34 g (odgovara 3.17 g natrijevog laktata)
Kalijev klorid	0.40 g
Kalcijev klorid dihidrat	0.27 g

Elektroliti:

Na ⁺	131.0	mmol/l
K ⁺	5.36	mmol/l
Ca ⁺⁺	1.84	mmol/l
Cl ⁻	112.0	mmol/l
Laktat ⁻	28.3	mmol/l

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Teorijska osmolarnost	278.5
pH	5.0 - 7.0

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- izvanstanična dehidracija, neovisno od uzroka (povraćanje, dijareja, fistule, itd.).
- hipovolemija, neovisno od uzroka (hemoragični šok, opekline, peri-operativni gubitak vode i elektrolita).
- blaga metabolička acidoza
- osnovna otopina za dodavanje drugih elektrolita i kompatibilnih lijekova

4.2. Doziranje i način primjene

Za perifernu ili centralnu infuziju u venu.

Doziranje

Preporučeni način doziranja

Doziranje intravenske infuzije otopine Ringerovog laktata otopine za infuziju ovisi o potrebama organizma za tekućinom i elektrolitima, a određuje ga liječnik, sukladno kliničkom stanju, dobi i tjelesnoj težini bolesnika.

Općenito se smatra da potrebna količina otopine natrijevog laktata potrebna za nadomještanje volumena krvi mora biti 3 do 5 puta veća od izgubljenog volumena krvi.

Preporučena dnevna doza

Odrasli - do 40 ml na kilogram tjelesne težine, dnevno.

Djeca - 20 ml do 100 ml/kg tjelesne težine, dnevno.

Brzina infundiranja

Brzinu infundiranja treba uskladiti s kliničkim stanjem bolesnika.

Do 5 ml/kg/satu, ovisno o pojedinačnim potrebama.

Kad se intravenska infuzija otopine Ringerovog laktata koristi kao prijenosna otopina, treba uzeti u obzir upute koje se odnose na lijek koji se dodaje.

Možda će biti potrebno pratiti ravnotežu tekućine, serumske elektrolite i acidobaznu ravnotežu prije i tijekom primjene lijeka, s osobitom pozornošću na serumski natrij u bolesnika s povećanim neosmotskim otpuštanjem vazopresina (sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona) te u bolesnika na istodobnoj terapiji agonistima vazopresina zbog rizika od bolnički stečene hiponatrijemije (vidjeti dijelove 4.4., 4.5. i 4.8).

Praćenje serumskog natrija osobito je važno kod hipotoničnih tekućina.

Pedijatrijski bolesnici:

Brzina i volumen infuzije ovise o dobi, težini, kliničkom stanju (npr. opekline, operacije, ozljede glave, infekcije), a istodobnu terapiju treba odrediti u savjetovanju s liječnikom koji ima iskustva u pedijatrijskoj primjeni terapije intravenskom tekućinom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Način primjene

Intravenska infuzija u strogo aseptičnim uvjetima.

Mjere opreza koje se odnose na infuziju pod tlakom opisane su u poglavlju 4.4. „Mjere opreza pri uporabi“.

Opće smjernice za davanje tekućine i elektrolita

Količina od 30 ml otopine na kg tjelesne težine na dan pokriva samo osnovne fiziološke potrebe. Poslijeoperativno i u bolesnika koji se liječe u jedinici intenzivne njege postoji povećana potreba za unosom tekućine zbog ograničene sposobnosti bubrega za koncentriranje i povećanog izlučivanja metabolita, tako da davanje tekućine treba povećati na približno 40 ml/kg tjelesne težine na dan. Dodatni gubici (vrućica, proljev, fistule, povraćanje itd.) moraju se nadoknaditi još većim, osobno prilagođenim unosom tekućine.

Trenutna i individualna potreba za tekućinom određuje se redovitim praćenjem kakvo je u pojedinom slučaju primjereno (tj. izlučivanje mokraće, osmolarnost seruma i mokraće, određivanje izlučenih tvari).

Osnovna nadoknada najvažnijih kationa natrija i kalija iznosi oko 1,5-3 mmol na kg tjelesne težine na dan, odnosno 0,8-1,0 mmol na kg tjelesne težine na dan. Trenutne potrebe tijekom liječenja infuzijom ovise o odgovarajućim analizama elektrolitske ravnoteže i laboratorijskom praćenju koncentracija u plazmi.

4.3. Kontraindikacije

Intravenska infuzija otopine Ringerovog laktata ne smije se davati bolesnicima u stanju :

- hiperhidracije
- nekompensiranog srčanog oboljenja

- hipernatremije
- hiperkalemije
- hiperkalcemije
- metaboličke alkaloze
- pri istovremenoj terapiji s digitalisom

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Infuzije velikog volumena moraju se primjenjivati pod posebnim praćenjem u bolesnika sa zatajenjem srca ili pluća te u bolesnika s neosmotskim otpuštanjem vazopresina (uključujući sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona) zbog rizika od bolnički stečene hiponatrijemije (vidjeti u nastavku).

Hiponatrijemija:

U bolesnika s neosmotskim otpuštanjem vazopresina (npr. kod akutne bolesti, boli, postoperativnog stresa, infekcija, opekлина i bolesti središnjeg živčanog sustava), bolesnika s bolestima srca, jetre i bubrega te bolesnika izloženih agonistima vazopresina (vidjeti dio 4.5.) postoji poseban rizik od razvoja akutne hiponatrijemije nakon infuzije hipotonične tekućine.

Akutna hiponatrijemija može prouzročiti akutnu hiponatrijemičku encefalopatiju (cerebralni edem) koju obilježavaju glavobolja, mučnina, napadaji, letargija i povraćanje. U bolesnika s cerebralnim edemom postoji osobit rizik od nastanka teške, ireverzibilne ozljede mozga opasne po život.

U djece, žena u reproduktivnoj dobi i bolesnika sa smanjenom cerebralnom rezervom elastičnosti (compliance) (npr. meningitis, intrakranijalno krvarenje, cerebralna kontuzija i edem mozga) postoji osobit rizik od teškog oticanja mozga opasnog po život prouzročenog akutnom hiponatrijemijom.

Treba redovito nadzirati klinički status bolesnika i laboratorijske parametre (ravnoteža tekućina, elektroliti u krvi i urinu te acido-bazna ravnoteža), posebice kod primjene velikih volumena.

Treba paziti da ne dođe do predoziranja, naročito kod bolesnika s insuficijencijom srca ili teškom bubrežnom disfunkcijom. Treba uzeti u obzir povećan rizik od hiperhidracije; doziranje mora biti prilagođeno.

Posebnu pažnju treba obratiti na bolesnike s teškim abnormalnostima elektrolita, kao što je hiperkalemija, hipernatremija, hiperkalcemija, i hiperkloremija.

Otopine koje sadrže natrijev klorid treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s hipertenzijom, zatajenjem srca, perifernim ili plućnim edemom, poremećajem funkcije bubrega, pre-eklampsijom, aldosteronizmom i ostalim stanjima i liječenjima povezanim s retencijom natrija (npr. kortikoidi/steroidi) (vidjeti točku 4.5.).

Kako Ringerov laktat sadrži kalij, nije preporučena u kombinaciji s diureticima koji štede kalij. Razinu kalija treba posebno pažljivo nadzirati u bolesnika s povećanim rizikom od hiperkalemije, npr. kod teškog kroničnog zatajenja bubrega (vidjeti točku 4.5.).

Valja biti oprezan od uporabe ovog lijeka u kombinaciji s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), antagonistima angiotenzinskih receptora, suksametonijem, takrolimusom, ciklosporinima ili u slučaju teške intoksikacije digitalisom (vidjeti točku 4.5.).

Iako Ringerov laktat sadržava koncentraciju kalija sličnu onoj u plazmi, ne može se koristiti kao nadomjesna terapija u slučaju ozbiljnog manjka kalija.

Parenteralne otopine koje sadrže kalcij treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju pripravke digitalisa ili tiazidne diuretike (vidjeti točku 4.5.).

U slučaju velikog akutnog gubitka izvanstanične tekućine ili krvi, Ringerov laktat trebalo bi po mogućnosti uzimati u kombinaciji s koloidima a kod transfuzijskog trigerera putem transfuzije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije koje se odnose na prisutnost natrija

Nepreporučene kombinacije: (vidjeti točku 4.4.)

Kortikoidi/steroidi i karbenoksolon povezani su sa zadržavanjem natrija i vode (uz edem i hipertenziju).

Interakcije koje se odnose na prisutnost kalija

Koncentraciju kalija u plazmi povećavaju sljedeće kombinacije, koje mogu dovesti i do potencijalno fatalne hiperkalemije (posebice u slučaju zatajenja bubrega što povećava hiperkalemijski učinak):

Nepreporučene kombinacije: (vidjeti točku 4.4.)

- Diuretici koji štede kalij: amilorid, spironolakton, triamteren, samostalno ili u kombinaciji
- Inhibitori Angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) i antagonisti angiotenzinskih receptora
- Takrolimus, ciklosporin
- Suksametonij

Interakcije koje se odnose na prisutnost kalcija

Nepreporučene kombinacije:

Pripravci Digitalisa: ozbiljna ili čak fatalna srčana aritmija, posebice u stanju hipokalemije.

Kombinacije koje valja razmotriti:

Tiazidni diuretici: rizik od hiperkalcemije zbog smanjenog izlučivanja kalcija u urinu.

Lijekovi koji dovode do povećanog učinka vazopresina

Lijekovi navedeni u nastavku povećavaju učinak vazopresina, što dovodi do smanjenog bubrežnog izlučivanja vode bez elektrolita i povećavaju rizik od bolnički stečene hiponatrijemije nakon neodgovarajuće uravnotežene terapije intravenskim tekućinama (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

- Lijekovi koji potiču otpuštanje vazopresina: klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, 3,4-metilendioksi-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsihotici, narkotici
- Lijekovi koji potiču djelovanje vazopresina: klorpropamid, nesteroidni protuupalni lijekovi, ciklofosfamid
- Analози vazopresina: dezmopresin, oksitocin, vazopresin, terlipresin

Ostali lijekovi koji povećavaju rizik od hiponatrijemije također uključuju općenito diuretike i antiepileptike kao što je okskarbazepin.

Alkalizacija urina

Potreban je oprez, obzirom da će bikarbonat nastao metabolizma laktata alkalizirati urin te time povećavati izlučivanje određenih lijekova (npr. salicilati, litij) odnosno smanjiti izlučivanje alkalnih lijekova poput simpatomimetika (npr. amfetamin).

4.6. Plodnost ,trudnoća i dojenje

Ringerov laktat može se sigurno upotrebljavati za vrijeme trudnoće i dojenja ako je kontrolirana ravnoteža elektrolita i tekućine . Ringerov laktat treba primjenjivati s posebnim oprezom u trudnica tijekom poroda, osobito u odnosu na serumski natrij, ako se primjenjuje u kombinaciji s oksitocinom (vidjeti dio 4.4, 4.5 i 4.8).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Ringerov laktat nema štetan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave se prema učestalosti (MedDRA) dijele na: 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 ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave su opisane za slične lijekove:

Poremećaji metabolizma i prehrane

Tijekom primjene otopina s elektrolitima, zabilježene su sljedeće nuspojave:

- hiperhidracija i zatajenje srca u bolesnika sa srčanom bolešću ili plućnim edemom (vrlo često)
- edem zbog preopterećenosti vodom/natrijem (nepoznato)
- Bolnički stečena hiponatrijemija*

Poremećaji živčanog sustava

- Akutna hiponatrijemička encefalopatija*

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nuspojave mogu biti povezane s načinom primjene, a uključuju febrilni odgovor, infekciju na mjestu primjene, bol ili reakciju na mjestu primjene, iritaciju vene, vensku trombozu ili flebitis koji se širi od mjesta primjene injekcije te ekstravazaciju.

Pretrage

Kod primjene visokih doza učinak razrjeđivanja može dovesti do sličnog razrjeđivanja krvnih komponenta (primjerice faktora zgrušavanja krvi i drugih proteina plazme te smanjenje koncentracije hematokrita).

* Bolnički stečena hiponatrijemija može prouzrokovati ireverzibilnu ozljedu mozga i smrt zbog nastanka akutne hiponatrijemičke encefalopatije, učestalost nepoznata (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5).

Nuspojave mogu biti povezane s lijekom dodanim u otopinu; svojstva dodanog lijeka određuju vjerojatnost bilo kojih nuspojava.

U slučaju nuspojava, infuzija se mora prekinuti.

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 [Dodatku V.](#)**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje može dovesti do hiperhidracije s povećanom napetošću kože, venskom kongestijom, edemima - eventualno i edemom pluća i mozga – s poremećajem ravnoteže elektrolita i acidobazne ravnoteže te hiperosmolarnošću seruma.

Liječenje u hitnim stanjima, protumjere

Prekid infuzije, davanje diuretika s neprekidnim praćenjem razine elektrolita u serumu, ispravljanje poremećaja ravnoteže elektrolita i acidobazne ravnoteže.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: otopine koje utječu na ravnotežu elektrolita
ATK oznaka: B05BB01

Ringerov laktat je izotonična otopina elektrolita i aniona laktata, koji se metabolizira. Sastojci Ringerovog laktata i njihova koncentracija odgovaraju onima u plazmi.

Lijek se koristi za korekciju poremećaja sadržaja tekućina i ravnoteže elektrolita.

Primjenom elektrolita se postižu ili održavaju normalni osmotski uvjeti kako u izvanstaničnom tako i u unutarstaničnom prostoru.

Mehanizam djelovanja

Bubrezi su glavni regulatori ravnoteže natrija i vode. Uz pomoć hormonskih kontrolnih mehanizama (sustav renin-angiotenzin-aldosteron, antidiuretski hormon) i atrijskog natriuretskog peptida, odgovorni su uglavnom za održavanje volumena i sastava izvanstanične tekućine.

Farmakodinamički učinci

Ioni, kao što je natrij, cirkuliraju kroz staničnu membranu uz pomoć raznih transportnih mehanizama, među kojima je i natrijeva pumpa (Na^+/K^+ -ATPaza). Natrij ima važnu ulogu kod neurotransmisije i elektrofiziologije srca.

Kalij je neophodan za brojne metaboličke i fiziološke procese uključujući provodljivost živčanih impulsa, kontrakciju mišića te acido-baznu regulaciju. Normalna koncentracija kalija u plazmi je oko 3,5 – 5,0 mmol/l. Kalij je glavni kation unutarstanične tekućine, primarno nađen u mišićima; samo oko 2% kalija nalazi se u izvanstaničnoj tekućini. Prijelaz kalija u stanicu suprotno gradijentu koncentracije zahtijeva aktivni prijenos putem Na^+/K^+ -ATPaze.

Klorid je glavni izvanstanični anion nađen u niskim koncentracijama u kostima te u visokim koncentracijama u nekim sastojcima vezivnog tkiva kao što je kolagen. Unutarstanična koncentracija klorida visoka je u crvenim krvnim stanicama i želučanoj sluznici. Ravnotežu aniona i kationa reguliraju bubrezi. Reapsorpcija klorida općenito slijedi reapsorpciju natrija.

Kalcij je važan elektrolit u metaboličkim procesima. Normalna koncentracija kalcija u serumu iznosi od 2,15 – 2,58 mmol/l. Kalcij je neophodan za zgrušavanje krvi, funkciju srca, podražljivost mišića, mineralizaciju kostiju, kapilarnu i membransku permeabilnost, acido-baznu ravnotežu, živčanu transmisiju te mnoštvo ostalih baznih enzimatskih reakcija. U stanicama služi kao glasnik prenoseći izvanstanične signale hormona i neurotransmitera do unutarstaničnih efekatora.

Laktat služi kao metabolički prekursor bikarbonata, tj. sudjeluje u održavanju acido-bazne ravnoteže. U jetri se laktat u molarnom omjeru pretvara u bikarbonat, koji posjeduje antacidno djelovanje. U slučaju hepatocelularne insuficijencije pretvorba može biti poremećena. Obzirom na količinu aniona

koji se mogu metabolizirati, otopina Ringerovog laktata pogodna je za bolesnike koji imaju tendenciju razvoja acidoze.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Kationi natrija i anioni klora su glavni izvanstanični elektroliti. Održavanje normalne ravnoteže natrija bitno je za održavanje volumena krvi i raspodjelu vode u tijelu. Homeostatska ravnoteža tekućina regulira se raznim međusobno povezanim sustavima. Zdravo tijelo regulira promet unesene vode i natrija prilagođavanjem izlučivanja, u što su uključeni bubrezi, nadbubrežna žlijezda, pluća i simpatikus. Mehanizmi za ravnotežu vode u tijelu su povezani sa kationima natrija. Stoga, poremećaji ravnoteže vode uzrokuju promjene u koncentraciji natrija i obratno. Osim toga, natrij je uključen u sve bioelektrične procese organizma i u funkciju brojnih enzimatskih sustava.

Klorid je neophodan za održavanje acido-bazne ravnoteže i ima važnu ulogu u kontroli homeostaze tekućine. Visoka koncentracija klorida prisutna je u želučanoj tekućini. Gubitak zbog proljeva, povraćanja ili drugih poremećaja može dovesti do hipokloremije i metaboličke alkaloze. Smanjen sadržaj klora u odnosu na 0,9% otopinu natrijevog klorida pomaže u prevenciji razvoja hiperkloremične metaboličke acidoze.

Čimbenici koji utječu na transfer kalija između unutarstanične i izvanstanične tekućine, kao što je npr. poremećaj acido-bazne ravnoteže, mogu poremetiti odnos koncentracije u plazmi i ukupnih zaliha u tijelu.

Biotransformacija

Laktat se brzo metabolizira u jetri do piruvata, koji sudjeluje u Krebsovom ciklusu, pri čemu nastaje bikarbonat. Bikarbonat je najvažniji izvanstanični pufer koji je u stanju ravnoteže s ugljikovim dioksidom i nedisociranom karbonatnom kiselinom. Podešavanje pH krvi na normalnu, blago bazičnu vrijednost najvećim je dijelom regulirano kapacitetom tog pufera. Tako laktat, nakon pretvorbe u bikarbonat u molarnom omjeru, posjeduje antacidno djelovanje.

Nakon primjene, otopina Ringerovog laktata se raspodjeljuje u intersticijalni i intravaskularni prostor. Otprilike 2/3 infundirane otopine se izluči, a samo 1/3 primijenjene tekućine ostaje kratkotrajno u intravaskularnom prostoru. Stoga otopina ima kratkotrajno hemodinamičko djelovanje.

Eliminacija

Kalij se izlučuje uglavnom kroz bubrege; u distalnim tubulima zamjenjuje se za natrijeve i vodikove ione. Kapacitet bubrega za zadržavanje kalija je malen i ponekad se nastavlja izlučivanje kalija kroz urin iako je organizam ozbiljno osiromašen. Dio kalija izlučuje se putem stolice, a male količine se mogu izlučivati i kroz znoj.

Kalcij se izlučuje kroz urin (do 400 mg po danu), znoj, žuč, sokove gušterače, slinu, stolicu i mlijeko. U normalnim uvjetima otprilike 99% kalcija iz glomerularnog filtrata ponovo se reapsorbira, dok se 1% izlučuje. Mnoge tvari i metabolički procesi utječu na izlučivanje kalcija. Svi mehanizmi koji određuju homeostazu kalcija, uključujući izlučivanje i reapsorpciju su pod utjecajem parathormona, kalcitonina i vitamina D.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o neškodljivosti Ringerovog laktata u životinja nisu relevantni, obzirom da su sastojci fiziološke komponente životinjske i ljudske plazme.

U kliničkoj primjeni ne bi trebalo biti toksičnog djelovanja ako se otopina primjenjuje u skladu s liječničkim preporukama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije
Kloridna kiselina, koncentrirana
Natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Liječnik treba odrediti inkompatibilnosti dodanih lijekova provjeravajući promjenu boje i/ili nastajanje taloga, netopljivog kompleksa ili kristala.

Lijekovi koji su inkompatibilni s Ringerovim laktatom su npr.: otopine koje sadrže karbonat, oksalat ili fosfat, aminokaproatna kiselina, amfotericin B, metaraminolov tartarat, cefamandolnafat,, kortizonacetat, dietilstilbestrol, etamivan, etanol, oksitetraciklin, tiopentalnatrij, dinatrijev versenat.

Lijekovi koji su djelomično inkompatibilni s otopinom Ringerovog laktata su npr. tetraciklin (stabilan 12 h), ampicilinnatrij (2-3% otopine stabilne su 4 dok se 3% otopina mora primijeniti unutar jednog sata), minociklin (stabilan 12 h), doksiciklin (stabilan 6 h).

Prije dodavanja bilo kojeg lijeka, treba provjeriti da pH vrijednost u kojoj je lijek djelotvoran odgovara pH vrijednosti Ringerovog laktata.

Kada se dodaju drugi lijekovi, treba obratiti pažnju na higijenske uvjete, potpuno miješanje i kompatibilnost.

Jednom kad je lijek dodan otopini Ringerovog laktata mješavinu treba odmah primijeniti.

U nedostatku studija o kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

KabiPac spremnik (PE bočica): 10 boca po 500 ml

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pripremljena otopina namijenjena je samo za jednokratnu uporabu, a neiskorištenu otopinu treba zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje medicinskog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a
10 000 Zagreb

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

HR-H-026644279

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01.08.2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31.5.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.travnja 2021.