

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Legravan[®], 0,15 mg/0,03 mg, film tablete

INN: levonorgestrel, etinilestradiol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 0,15 mg levonorgestrela i 0,03 mg etinilestradiola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Prilikom donošenja odluke o propisivanju leka Legravan treba uzeti u obzir postojeće faktore rizika kod svake žene ponaosob, naročito faktore rizika za vensku tromboemboliju (VTE), kao i razlike u riziku od VTE pri primeni leka Legravan u poređenju sa drugim kombinovanim hormonskim kontraceptivima (KHK) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Tablete uzimati oralno, redom određenim na pakovanju, svakog dana otprilike u isto vreme sa malo vode ukoliko je potrebno.

Prvi terapijski ciklus:

Uzeti 1 tabletu dnevno tokom 21 dana, počevši od prvog dana menstrualnog ciklusa. Kontraceptivna zaštita počinje odmah.

Naredni terapijski ciklusi:

Tablete iz sledećeg pakovanja leka Legravan se uzimaju nakon 7-dnevne pauze i to istog dana u nedelji kada je započeto i prvo pakovanje. U toku vremenskog intervala u kojem se ne uzimaju tablete, uobičajeno se pojavljuje obustavno krvarenje.

Prelazak sa kombinovanih oralnih kontraceptiva koji se uzimaju 21 dan:

Prvu tabletu leka Legravan treba uzeti prvog dana, odmah nakon završetka prethodne kontraceptivne terapije. Nisu potrebne dodatne mere kontracepcije.

Prelazak sa kombinovanih oralnih kontraceptiva koji se uzimaju svakog dana (tablete za 28 dana):

Primenu leka Legravan treba započeti nakon uzimanja poslednje aktivne tablete za kontracepciju iz pakovanja tableta koje se koriste svaki dan (engl. *every day pill*). Prvu Legravan film tabletu treba uzeti narednog dana. Nisu potrebne dodatne mere kontracepcije.

Prelazak sa tableta koje sadrže samo progestagen (POP, engl. progestogen-only pill):

Prvu film tabletu leka Legravan treba uzeti prvog dana menstrualnog krvarenja, čak i kad je tog dana već uzeta tableta koja sadrži samo progestagen. Nisu potrebne dodatne mere kontracepcije. Preostale tablete koje sadrže samo progestagen treba odbaciti.

Upotreba nakon porođaja ili pobačaja:

Nakon trudnoće, sa upotrebom oralne kontracepcije se može započeti 21 dana posle vaginalnog porođaja, pod uslovom da je korisnica potpuno pokretna i da nema komplikacija u puerperijumu. Neophodne su dodatne kontraceptivne mere u toku prvih 7 dana primene leka. S obzirom na to da prva ovulacija nakon porođaja može da prethodi prvom krvarenju, trebalo bi koristiti dodatne mere kontracepcije u periodu između porođaja i primene prvog ciklusa kontraceptivne terapije. Sa primenom oralne kontraceptivne terapije se može započeti odmah nakon pobačaja u prvom trimestru trudnoće pri čemu nije potrebna dodatna kontraceptivna zaštita.

Posebne okolnosti koje zahtevaju dodatne kontraceptivne mere

Nepravilna upotreba:

Jedna propštena tableta treba da se nadoknadi što je pre moguće, i ukoliko se to uradi u roku od 12 h u odnosu na predviđeno vreme, kontraceptivna zaštita je očuvana. Ukoliko je prošlo više od 12 sati, neophodne su dodatne mere kontracepcije. Treba uzeti samo poslednju tabletu sa čijim se uzimanjem zakasnilo, a da se preskoče prethodno propuštene tablete, pri čemu narednih 7 dana u toku kojih se uzima sledećih 7 tableta, treba koristiti druge nehormonske metode kontracepcije (osim metode plodnih i neplodnih dana i metode merenja bazalne temperature). Dodatno, ukoliko se primena tablete (tableta) propusti u toku poslednjih 7 dana terapijskog ciklusa, ne treba praviti pauzu pre početka sledećeg pakovanja. U ovoj situaciji, obustavno krvarenje ne treba očekivati pre završetka drugog pakovanja leka. Može da dođe do probojnog krvarenja u toku uzimanja tableta ali ono nema klinički značaj. Ukoliko pacijentkinja nema krvarenje tokom perioda kada se ne uzimaju tablete, a nakon završetka drugog pakovanja leka, mogućnost trudnoće se mora isključiti pre nego što se započne naredno pakovanje.

Gastrointestinalni poremećaji:

Povraćanje i dijareja mogu smanjiti efikasnost oralnih kontraceptiva, sprečavanjem njihove potpune resorpcije. Ukoliko povraćanje ili dijareja nastupe 4 sata od uzimanja leka Legravan, treba nastaviti sa uzimanjem tableta iz trenutnog pakovanja. Treba koristiti dodatnu nehormonsku metodu kontracepcije (osim metode plodnih i neplodnih dana i metode merenja bazalne temperature) tokom gastrointestinalnih poremećaja i tokom sledećih 7 dana. Ukoliko nema dovoljno tableta za ovih 7 dana u pakovanju koje se trenutno koristi, treba započeti sa uzimanjem tableta iz sledećeg pakovanja bez pauze. U ovoj situaciji, obustavno krvarenje ne treba očekivati pre završetka drugog pakovanja leka. Ukoliko pacijentkinja nema krvarenje tokom perioda kada se ne uzimaju tablete, a nakon završetka drugog pakovanja leka, mogućnost trudnoće se mora isključiti pre nego što se započne naredno pakovanje. Ako postoji mogućnost da će gastrointestinalni poremećaj biti produžen, treba da se razmotre druge metode kontracepcije.

Deca: Nije primenjivo.

Starije osobe: Nije primenjivo.

4.3. Kontraindikacije

Kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smeju se primenjivati ukoliko je prisutno neko od navedenih stanja u nastavku. Ako se neko stanje pojavi prvi put tokom upotrebe KHK, treba odmah prekinuti sa upotrebom ovog leka.

- Prisutna venska tromboembolija ili rizik od venske tromboembolije (VTE)

- Venska tromboembolija (VTE) – postojeća VTE (na antikoagulantnoj terapiji) ili VTE u anamnezi (npr. tromboza dubokih vena ili plućna embolija)
- Poznata nasledna ili stečena predispozicija za VTE, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući Faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S.
- Velika hirurška intervencija sa produženom imobilizacijom (videti odeljak 4.4)
- Visok rizik od VTE usled prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4)
- Prisutvo ili rizik od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija - postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
 - Cerebrovaskularna bolest - postojeći moždani udar, moždani udar u anamnezi ili prodromalno stanje (npr. tranzitorni ishemijski atak, TIA)
 - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za arterijsku tromboemboliju, kao što je hiperhomocisteinemija i prisustvo antifosfolipidnih antitela (antikardiolipidna antitela, lupus antikoagulans)
 - Migrena sa fokalnim neurološkim simptomima u anamnezi
 - Visok rizik od arterijske tromboembolije usled prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4) ili prisustvo jednog ozbiljnog faktora rizika kao što je:
 - dijabetes melitus sa vaskularnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija
- Prisustvo teškog oboljenja jetre ili teško oboljenje jetre u anamnezi, npr. aktivni virusni hepatitis i težak oblik ciroze jetre, sve dok se parametri funkcije jetre ne vrate na normalu
- Postojeći ili ranije prisutni tumori jetre (benigni ili maligni)
- Postojeći ili ranije prisutni karcinom dojke
- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

- Ukoliko je prisutno bilo koje od sledećih stanja ili faktora rizika, potrebno je prodiskutovati sa ženom da li je lek Legravan odgovarajući za nju.
- U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od ovih stanja ili faktora rizika, ženu treba posavetovati da se obrati svom lekaru koji će doneti odluku da li treba prekinuti terapiju lekom Legravan.

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Upotreba bilo kog kombinovanog hormonskog kontraceptiva (KHK) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na nekorišćenje leka.

Lekovi koji sadrže levonorgestrel, kao što je lek Legravan, norgestimat ili noretisteron su povezani sa najnižim rizikom za VTE. Odluku o primeni leka Legravan treba doneti tek nakon razgovora sa pacijentkinjom kako bi bili sigurni da ona razume rizik od VTE povezan sa primenom leka Legravan, kako njeni trenutni faktora rizika utiču na ovaj rizik i da je rizik od VTE najveći tokom prve godine primene leka. Takođe, postoje neki dokazi da je rizik povećan kada se primena KHK ponovo započne nakon pauze od 4 nedelje ili duže.

Kod približno 2 žene od njih 10000 koje ne koriste KHK i nisu trudne razvije se VTE tokom perioda od godinu dana. Međutim, kod pojedinih žena taj rizik može biti daleko veći, u zavisnosti od njenih postojećih faktora rizika (videti u nastavku).

Procenjuje se da od 10000 žena koje koriste KHK koji sadrži levonorgestrel, kod 6¹ žena će doći do razvoja VTE tokom godinu dana.

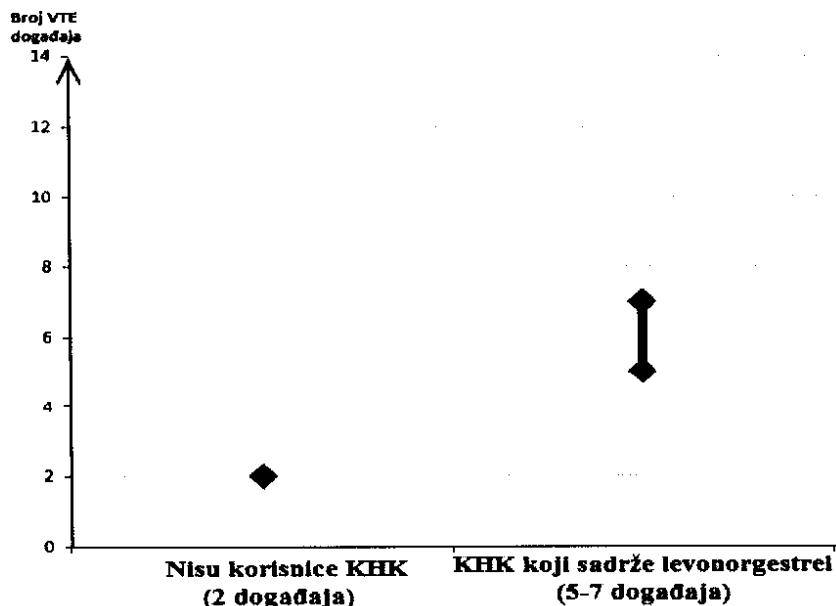
Ovaj broj slučajeva VTE koji se javlja godišnje, manji je od broja koji se očekuje kod žena tokom trudnoće ili postpartalnog perioda.

VTE mogu da budu sa fatalnim ishodom kod 1-2% slučajeva.

¹ Srednja vrednost raspona od 5-7 na 10000 žena-godina, na osnovu relativnog rizika kod uzimanja KHK koji sadrži levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja od približno 2,3 do 3,6

VTE može da ima smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

Broj VTE događaja na 10 000 žena za godinu dana



Kod korisnica KHK veoma retko zabeležena je pojava tromboze u drugim krvnim sudovima, npr hepatičnim, mezenteričkim, renalnim, cerebralnim ili retinalnim venama i arterijama.

Faktori rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija kod korisnica KHK može da bude značajno povećan kod žena sa dodatnim faktorima rizika, posebno ako je prisutan veći broj faktora rizika (videti tabelu).

Legra van je kontraindikovano kod žena sa većim brojem faktora rizika, zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (videti odeljak 4.3).

Ako žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupan rizik od VTE. Ako se smatra da je odnos koristi i rizika negativan, KHK se ne sme propisati (videti odeljak 4.3).

Tabela: Faktori rizika za VTE

Faktor rizika	Komentar
Gojaznost (indeks telesne mase (BMI) veći od 30 kg/m ²)	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa telesne mase. Posebno je važno razmotriti da li su prisutni i drugi faktori rizika.
Produžena imobilizacija, velika hirurška intervencija, bilo kakva hirurška intervencija nogu ili karlice, neurohirurška intervencija ili velika trauma.	U tim situacijama savetuje se prekid primene tableta (u slučaju planirane hirurške intervencije najmanje 4 nedelje pre intervencije) i nastaviti sa primenom tek nakon što prođu 2 nedelje od potpune remobilizacije.

Napomena: privremena imobilizacija koja uključuje putovanje avionom duže od 4 sata, takođe može biti faktor rizika za VTE, posebno kod žena koje imaju i druge faktore rizika.	Potrebno je primenjivati druge metode kontracepcije da bi se izbegla neplanirana trudnoća. Ako primena leka Legravan nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti primenu antitrombotičke terapije.
Pozitivna porodična anamneza (VTE kod braće ili sestara ili kod roditelja, bilo kada a posebno u relativno ranoj životnoj dobi, npr. pre 50. godine života).	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod specijaliste radi savetovanja, pre nego što se donese odluka o primeni bilo kog KHK.
Druga medicinska stanja povezana sa VTE	Karcinom, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremijski sindrom, hronična inflamatorna bolest creva (Kronova bolest ili ulcerozni kolitis) i bolest srpastih ćelija.
Starija životna dob	Naročito posle 35. godine života.

Ne postoji konsenzus o mogućoj ulozi varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili progresiji venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećan rizik od venske tromboembolije u trudnoći, a posebno u periodu od 6 nedelja posle porođaja (za dodatne informacije videti odeljak 4.6).

Simptomi VTE (tromboza dubokih vena i plućna embolija)

U slučaju pojave simptoma VTE, ženama treba savetovati da odmah potraže hitnu medicinsku pomoć i da obaveste lekara da uzimaju KHK.

Simptomi tromboze dubokih vena (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi
- bol ili osetljivost noge koja može da se oseća samo tokom stajanja ili hodanja
- povećanu toplotu zahvaćene noge; crvenilo ili promenu boje kože na nozi

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadnu pojavu neobjašnjivog nedostatka vazduha ili ubrzanog disanja
- iznenadni kašalj koji može biti udružen sa hemoptizijom
- oštar bol u grudima
- jaku ošamućenost ili vrtoglavicu
- ubrzan ili nepravilan rad srca

Neki od ovih simptoma (npr. nedostatak vazduha, kašalj) su nespecifični i mogu da se pogrešno protumače kao uobičajeni ili manje ozbiljni neželjeni događaji (npr. infekcija respiratornog trakta).

Drugi znaci okluzije krvnog suda mogu uključivati: iznenadni bol, oticanje i plavičastu prebojenost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolnog zamućenja vida koje može da progredira do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa skoro trenutno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološke studije su povezale primenu KHK sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkta miokarda) ili cerebrovaskularnih događaja (npr. tranzitorni ishemijski atak, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu biti fatalani.

Faktori rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnih događaja kod žena koje koriste KHK, povećan je kod žena sa faktorima rizika (videti tabelu). Primena leka Legravan je kontraindikovana ako je kod žene prisutan jedan ozbiljan ili više faktora rizika za ATE, zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (videti odeljak 4.3). Ako je kod žene prisutno više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupan rizik. Ako se smatra da je odnos koristi i rizika negativan, KHK se ne sme propisati (videti odeljak 4.3).

Tabela: Faktori rizika za ATE

Faktor rizika	Komentar
Starija životna dob	Posebno kod žena starijih od 35 godina
Pušenje	Ženama treba savetovati da ne puše ako žele da koriste KHK. Ženama starijim od 35 godina koje nastavljaju da puše, treba strogo savetovati da odaberu drugu metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Gojaznost (indeks telesne mase (BMI) veći od 30 kg/m ²)	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa telesne mase. Posebno važno kod žena sa dodatnim faktorima rizika.
Pozitivna porodična anamneza (ATE kod braće ili sestara ili kod roditelja, bilo kada a posebno u relativno ranoj životnoj dobi, npr. pre 50. godine života).	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod specijaliste radi savetovanja, pre nego što se donese odluka o primeni bilo kog KHK
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tokom primene KHK (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) mogu biti razlog trenutnog prekida primene KHK
Druga medicinska stanja povezana sa neželjenim vaskularnim događajima	Dijabetes melitus, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijalna fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski eritemski lupus.

Simptomi ATE

U slučaju pojave ovih simptoma, ženama treba savetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i da obaveste lekara da uzimaju KHK.

Simptomi cerebrovaskularnog događaja mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, posebno na jednoj strani tela
- iznenadne probleme sa hodom, vrtoglavicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije
- iznenadnu konfuziju, otežan govor ili razumevanje
- iznenadne probleme sa vidom na jednom ili oba oka
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju nepoznatog uzroka
- gubitak svesti ili nesvesticu sa ili bez epileptičnog napada

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornom ishemijskom ataku (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodnost, pritisak, težinu, osećaj stezanja ili punoće u grudima, ruci ili iza grudne kosti
- nelagodnost koja se širi u leđa, vilicu, grlo, ruku, želudac
- osećaj punoće, problemi sa varenjem ili gušenje
- preznogavanje, mučninu, povraćanje ili vrtoglavicu
- izrazitu slabost, anksioznost ili nedostatak vazduha
- ubrzan ili nepravilan rad srca

Medicinski pregled/konsultacije

Pre uvođenja ili ponovnog uvođenja leka Legravan, treba uzeti kompletnu anamnezu (uključujući porodičnu anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmeriti krvni pritisak i obaviti fizikalni pregled, uzimajući u obzir kontraindikacije (videti odeljak 4.3) i upozorenja (videti odeljak 4.4). Važno je ženi skrenuti pažnju na informacije o venskoj ili arterijskoj trombozi, uključujući rizik od leka Legravan u poređenju sa drugim KHK, na simptome VTE i ATE, poznate faktore rizika i kako postupiti u slučaju sumnje na trombozu.

Pacijentkinju bi takođe trebalo uputiti da pažljivo pročita Uputstvo za lek i da se pridržava datih saveta. Učestalost i vrsta pregleda trebalo bi da se zasnivaju na utvrđenim vodičima i da budu prilagođeni svakoj ženi ponaosob.

Ženama treba objasniti da primena hormoskih kontraceptiva, uključujući lek Legravan, ne štiti od HIV infekcije (AIDS) i drugih polno prenosivih bolesti.

Treba ispitati vaginalno krvarenje čiji je uzrok nepoznat, a pobuđuje sumnju da je izazvano nekim zdravstvenim problemom.

Stanja koja zahtevaju strogi medicinski nadzor

Odluka da se propiše KOK mora da se donese na osnovu kliničke procene i u konsultaciji sa korisnicom. Pogoršanje ili prva pojava bilo kog od ovih stanja ili faktori rizika mogu da ukažu na to da primenu tableta za kontracepciju treba prekinuti. Korisnica treba da se obrati svom lekaru, koji zatim treba da donese odluku o tome da li primena KOK treba da se prekine:

- Dijabetes melitus sa blagim oštećenjem krvnih sudova ili blagom nefropatijom, retinopatijom ili neuropatijom
- Dobro kontrolisana hipertenzija tj. sistolni pritisak > 140 do 159 mm Hg ili dijastolni pritisak > 90 do 94 mm Hg (videti takođe odeljak 4.4 deo *Razlozi zbog kojih treba odmah obustaviti primenu oralnih kontraceptiva*)
- Porfirija
- Gojaznost
- Migrena
- Kardiovaskularna oboljenja

Razlozi zbog kojih treba odmah obustaviti primenu oralnih kontraceptiva

Kada se prekida primena oralnih kontraceptiva, da bi se osiguralo održavanje kontraceptivne zaštite, treba koristiti nehormonsku kontracepciju.

1. Prva pojava ili pogoršanje migrenoznih glavobolja ili pojava neuobičajeno čestih ili jakih glavobolja.
2. Iznenadni poremećaji vida, sluha ili drugi poremećaji percepcije.
3. Prvi znaci tromboze ili ugrušaka krvi (npr. neuobičajeni bolovi u nogama ili otoci noge(u), probadajući bolovi pri disanju ili kašljanje bez nekog očiglednog razloga). Osećaj bola ili stezanja u grudima.
4. Šest nedelja pre elektivne hirurške intervencije (npr. abdominalna, ortopedska hirurgija), bilo koje operacije nogu, medicinskog lečenja varikoznih vena ili produžene imobilizacije, npr. nakon nezgode ili operacije. Ne počinjati ponovo primenu sve dok se ne navrše dve nedelje potpune pokretljivosti. U slučaju hitnih operacija, obično je indikovana profilaktička terapija za sprečavanje tromboze npr. heparin primenjen supkutano.
5. Pojava žutice, hepatitisa, svraba po celom telu.
6. Značajano povišenje krvnog pritiska.
7. Jak bol u gornjem delu abdomena ili uvećanje jetre.
8. Jasno pogoršanje stanja za koja se zna da se pogoršavaju tokom primene oralnih kontraceptiva ili tokom trudnoće (videti odeljak 4.4 deo *Stanja koja se pogoršavaju tokom trudnoće ili tokom prethodne primene KOK pod Ostala stanja*).

Tumori

Postoje brojni podaci iz epidemioloških studija koji govore o riziku nastanka karcinoma ovarijuma, endometrijuma, cerviksa i dojke kod žena koje koriste kombinovane oralne kontraceptive. Postoje jasni dokazi da visoke doze kombinovanih oralnih kontraceptiva pružaju značajnu zaštitu od karcinoma jajnika i endometrijuma. Nije jasno, međutim, da li niske doze KOK imaju zaštitni efekat istog stepena.

- Karcinom dojke

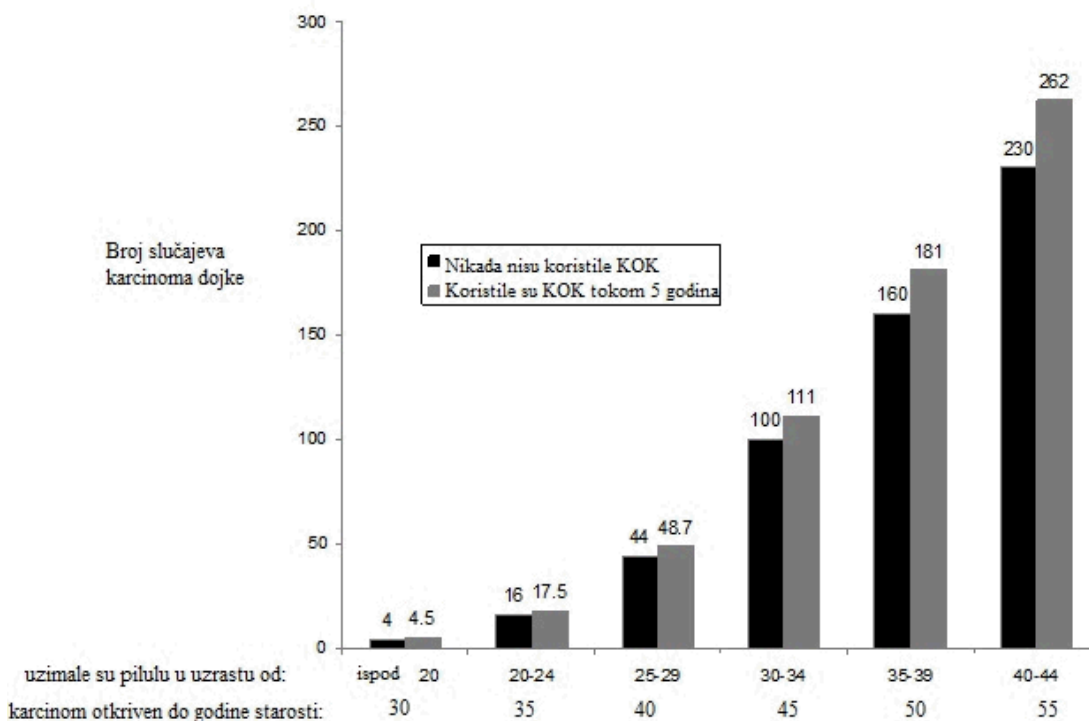
Rezultati meta analize 54 epidemiološke studije, pokazali su da postoji neznatno povećanje relativnog rizika (RR=1,24) od nastanka karcinoma dojke koji je dijagnostikovao kod žena koje trenutno koriste kombinovane oralne kontraceptive. Posmatrani model povećanog rizika može da bude posledica ranije dijagnostikovanog karcinoma dojke kod žena koje koriste kombinovane oralne kontraceptive, bioloških efekata kombinovanih oralnih kontraceptiva, ili kombinacije oba faktora. Dodatni slučajevi raka dojke će verovatno biti češće dijagnostikovati kod žena koje koriste kombinovane oralne kontraceptive ili kod žena koje su koristile ove lekove u poslednjih 10 godina, nego kod žena koje nikada nisu koristile kombinovane oralne kontraceptive.

Karcinom dojke se retko javlja kod žena koje su mlađe od 40 godina, bez obzira da li koriste kombinovane oralne kontraceptive ili ne. Dok se osnovni rizik povećava sa godinama života, povećanje broja dijagnoza karcinoma dojke kod tekućih i nedavnih korisnica KOK je mali u odnosu na ukupan rizik od karcinoma dojke (vidite grafikon).

Najznačajniji faktor rizika za karcinom dojke kod korisnica KOK jesu godine života kada žene prekinu sa KOK; što je starost pri prestanku veća, više je dijagnoza karcinoma dojke. Ukupna dužina upotrebe je od manje važnosti, a povećani rizik postepeno opada tokom 10 godina nakon prestanka uzimanja kombinovanih oralnih kontraceptiva, tako da 10 godina nakon prestanka uzimanja kombinovanih oralnih kontraceptiva rizik, čini se, više nije povećan.

Korisnicama se mora skrenuti pažnja na potencijalno povećanje rizika od nastanka karcinoma dojke i proceniti korist kombinovane oralne kontraceptivne terapije, imajući u vidu činjenicu da ovi lekovi pružaju značajnu zaštitu od pojave drugih vrsta karcinoma (npr. ovarijuma i endometrijuma).

Na grafikonu koji sledi, prikazan je procenjeni kumulativni broj karcinoma dojke na 10000 žena koji je dijagnostikovao kod žena koje su koristile kombinovane oralne kontraceptive (KOK) tokom 5 godina i do 10 godina od momenta prekida terapije, u poređenju sa brojem karcinoma dojke koji je dijagnostikovao kod 10000 žena koje nikad nisu koristile kombinovane oralne kontraceptive.



- Karcinom grlića materice

Najvažniji faktor rizika za nastanak karcinoma grlića materice je perzistentna HPV infekcija. Neke epidemiološke studije ukazuju da dugotrajna primena KOK može doprineti daljem povećanju ovog rizika, ali i dalje postoje kontroverze o obimu u kojem se ovaj nalaz može pripisati pridruženim činiocima npr. skrining grlića materice i seksualno ponašanje uključujući i korišćenje tzv. barijerne kontracepcije.

- Karcinom jetre

U retkim slučajevima primećeni su benigni, a u još ređim slučajevima i maligni, karcinomi jetre koji su u izolovanim slučajevima doveli do životno ugrožavajućeg intraabdominalnog krvarenja, nakon upotrebe hormonskih supstanci kao što su supstance koje sadrži lek Legravan. Ukoliko se pojave ozbiljne tegobe u gornjem delu abdomena, uvećanje jetre ili znaci intraabdominalnog krvarenja, mogućnost postojanja tumora jetre treba da se uključi u diferencijalnu dijagnozu.

Ostala stanja

Ne može se isključiti mogućnost da se u toku korišćenja kombinovanih oralnih kontraceptiva neke hronične bolesti mogu pogoršati.

- Poznate hiperlipidemije

Žene sa hipertrigliceridemijom ili porodičnom istorijom hipertrigliceridemije mogu imati veći rizik za nastanak pankreatitisa prilikom upotrebe kombinovanih oralnih kontraceptiva.

Žene sa hiperlipidemijom imaju povišen rizik od nastanka arterijske bolesti (videti odeljak 4.4 deo *Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)*). Rutinski skrining žena koje koriste KOK nije pogodan.

- Krvni pritisak

Hipertenzija je faktor rizika za nastanak moždanog udara i infarkta miokarda (videti odeljak 4.4 deo *Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)*). Iako je primećeno blago povećanje krvnog pritiska kod mnogih žena koje koriste KOK, klinički značajna povećanja su retka. Međutim, ukoliko se u toku korišćenja KOK razvije stalna hipertenzija, treba uvesti antihipertenzivnu terapiju i to kod vrednosti 160/100 mm Hg kod pacijentkinja koje nemaju komplikacije ili kod vrednosti krvnog pritiska 140/90 mm Hg kod pacijentkinja kod kojih postoji oštećenje ciljnih organa, ustanovljeno kardiovaskularno oboljenje, dijabetes ili kod onih sa povišenim kardiovaskularnim faktorima rizika. Odluke o nastavku korišćenja KOK trebalo bi doneti kada se postignu niže vrednosti krvnog pritiska, a moguće je predložiti i alternativnu metodu kontracepcije.

- Stanja koja se pogoršavaju tokom trudnoće ili tokom prethodne primene KOK

Prijavljeno je da su se sledeća stanja pojavila ili pogoršala i u trudnoći i tokom korišćenja KOK. Potrebno je uzeti u obzir prekid uzimanja leka Legravan, ako se tokom njegove primene javi neko od sledećih stanja:

- žutica i/ili pruritus povezan sa holestazom
- KOK mogu da povećaju rizik od formiranja kamena u žučnoj kesi i mogu pogoršati postojeću bolest.
- sistemski eritemski lupus
- gestacijski herpes
- gubitak sluha povezan sa otosklerozom
- anemija srpastih ćelija
- poremećaj funkcije bubrega
- hereditarni angioedem
- svako drugo stanje koje se kod žene pogoršava u toku trudnoće ili ranijeg korišćenja kombinovanih oralnih kontraceptiva

- Poremećaji funkcije jetre

Akutni ili hronični poremećaji funkcije jetre mogu da iziskuju prekid upotrebe kombinovanih oralnih kontraceptiva sve do normalizacije vrednosti parametara funkcije jetre. Rekurencija holestatske žutice i/ili pruritusa povezanog sa holestazom koja se javlja tokom trudnoće ili prethodne upotrebe polnih hormona zahteva prekid upotrebe KOK.

- Dijabetes (bez vaskularnih komplikacija)

Pacijentkinje sa insulin-zavisnim dijabetesom kod kojih nema oboljenja krvnih sudova, mogu da upotrebljavaju KOK. Potrebno je, međutim, upamtiti da su svi pacijenti sa dijabetesom izloženi povišenom riziku od nastanka arterijske bolesti i ovo treba uzeti u obzir kada se propisuju KOK. Primena KOK kod pacijentkinja sa vaskularnim komplikacijama dijabetesa je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Iako KOK mogu da imaju dejstvo na perifernu insulinsku rezistenciju i na toleranciju glukoze, ne postoji dokaz za potrebu promene terapijskog režima kod žena sa dijabetesom koje uzimaju niske doze KOK (sadrže <0,05 mg etinilestradiola). Žene sa dijabetesom potrebno je pažljivo posmatrati tokom primene KOK.

- Hloazma

Hloazma može povremeno da se javi, pogotovu kod žena kod kojih se hloazma javila u trudnoći. Žene koje imaju sklonost ka pojavi hloazme treba da izbegavaju izlaganje sunčevoj svetlosti i ultraljubičastom zračenju tokom terapije KOK.

- Menstrualne promene

Oskudno menstrualno krvarenje: Ovo nije abnormalna pojava i može da se očekuje kod nekih pacijentkinja. Šta više, može da bude i od koristi ako su prethodna menstrualna krvarenja bila obilna.

Izostanak menstruacije: Povremeno može da ne dođe do krvarenja nakon prekida uzimanja leka. Ukoliko su tablete uzimane onako kako je propisano, malo je verovatno da je došlo do trudnoće. Ukoliko ne dođe do krvarenja kada se završi sa uzimanjem poslednje tablete iz drugog pakovanja, mogućnost trudnoće se mora isključiti pre nego što se nastavi sa uzimanjem leka iz sledećeg pakovanja.

Intermenstrualno krvarenje: Neregularno krvarenje (tačkasto ili probojno krvarenje) može da se javi naročito u toku prvog meseca upotrebe leka. Zbog toga, procena neregularnog krvarenja ima smisla tek nakon perioda prilagođavanja, što je otprilike tri ciklusa. Ukoliko neregularno krvarenje potraje ili se javi nakon prethodno regularnih ciklusa, onda treba razmotriti mogućnost da postoje nehormonski uzroci i treba uraditi odgovarajuća dijagnostička određivanja u cilju isključivanja maligniteta ili trudnoće. Ovo može uključiti i kiretažu.

Pacijentkinje treba obavestiti da može doći do pojave amenoreje ili oligomenoreje nakon prekida terapije oralnim kontraceptivima, naročito u slučajevima u kojima su ova stanja postojala i pre primene kombinovane oralne kontracepcije.

- Smanjenje efikasnosti

Dejstvo kombinovanog oralnog kontraceptiva može da bude smanjeno u slučaju propuštanja doze leka, povraćanja ili dijareje ili istovremene primene drugih lekova.

- Netolerancija na laktazu

Lek Legravan sadrži laktazu, monohidrat. Pacijentkinje sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Napomena:

Potrebno je obratiti pažnju na informacije za propisane lekove koji se uzimaju istovremeno, radi identifikovanja potencijalnih interakcija.

- Interakcije

Induktori enzima jetre

Do interakcija može doći sa lekovima koji indukuju mikrozomalne enzime (naročito citohrom P450 3A4), što može dovesti do povećanja klirensa polnih hormona i može dovesti do probojnog krvarenja i/ili izostanka kontraceptivnog efekta.

Žene na kratkoročnom lečenju bilo kojim od ovih lekova privremeno treba da koriste barijernu metodu kontracepcije kao dodatak uz KOK ili da odaberu neki drugi metod kontracepcije. Barijerne metode kontracepcije treba da se koriste tokom istovremene primene ovih lekova kao i 28 dana nakon njihove obustave. Ukoliko period, tokom koga se koristi barijerni metod, prevazilazi trenutno pakovanje leka, treba započeti narednu kutiju leka bez pravljenja pauze. U tom slučaju, obustavno krvarenje, ne treba očekivati pre završetka drugog pakovanja leka. Ukoliko kod pacijentkinje po završetku primene drugog pakovanja leka, tokom intervala u kom ne uzima tablete, izostane obustavno krvarenje, prvo se mora isključiti mogućnost trudnoće pre nego što se nastavi sa sledećim pakovanjem leka.

Žene koje su na dugotrajnoj terapiji induktorima enzima jetre treba da koriste neki drugi metod kontracepcije.

Za sledeće supstance je pokazano da dovode do klinički značajnih interakcija sa kombinovanim oralnim kontraceptivima:

Antikonvulzivi: barbiturati (uključujući fenobarbiton), primidon, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, topiramet.

Antibiotici/antimikotici: grizeofulvin, rifampicin.

Biljni lekovi: kantarion (*Hypericum perforatum*)

Antiretrovirusni lekovi: ritonavir, nelfinavir, nevirapin.

Napomena: Postoje i drugi antiretrovirusni lekovi koji mogu da dovedu do povećanja koncentracije polnih hormona u plazmi.

Supstance koje smanjuju klirens kombinovanih oralnih kontraceptiva (inhibitori enzima jetre)

Snažni i umereni CYP3A4, poput azolnih antimikotika (itakonazol, vorikonazol, flukonazol) i makrolida (eritromicin) mogu povećati koncentraciju estrogena i/ili progestina u plazmi.

Pokazano je da etorikoksib u dozi od 60 do 120 mg/dan, povećava koncentraciju etinilestradiola u plazmi respektivno 1,4 do 1,6 puta, pri istovremenoj upotrebi sa kombinovanim hormonskim kontraceptivima, koji sadrže 0,035 mg etinilestradiola.

Dejstvo na druge lekove

Oralni kontraceptivi mogu da utiču na metabolizam nekih lekova, tako da njihove koncentracije u plazmi i tkivima mogu biti ili povećane (npr. ciklosporin, tizanidin, teofilin) ili smanjene (npr. lamotrigin).

- Laboratorijski testovi

Korišćenje oralnih kontraceptiva može da utiče na rezultate nekih laboratorijskih testova, uključujući biohemijske parametre jetre, tireoidee, funkcije nadbubrega i bubrega, nivoe transportnih proteina u plazmi, npr. globulin koji vezuje kortikosteroide i frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljenih hidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Prema tome, pre početka laboratorijskih testova osoblje laboratorije treba da se obavesti o korišćenju tableta za kontracepciju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Legravan nije indikovano za primenu tokom trudnoće. Ako do trudnoće dođe tokom terapije lekom Legravan, dalje uzimanje treba da se prekine. Obimne epidemiološke studije, međutim, nisu otkrile ni povećan rizik od urođenih mana kod dece čije su majke pre trudnoće uzimale kombinovane oralne kontraceptive, niti teratogeni efekat kada su kombinovani oralni kontraceptivi slučajno uzeti tokom rane trudnoće.

Povećan rizik od VTE tokom postpartalnog perioda mora se uzeti u obzir prilikom ponovnog uvođenja leka Legravan (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Dojenje

Korišćenje leka Legravan tokom laktacije može da dovede do smanjenja količine izlučenog mleka i do promene njegovog sastava. Male količine aktivnih supstanci se izlučuju putem mleka. Te količine mogu da utiču na odojče, naročito tokom prvih 6 nedelja nakon porođaja. Majkama koje doje može da se preporuči da kao zamenu koriste neki drugi metod kontracepcije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Etinilestradiol/levonorgestrel nemaju ili imaju zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije kod primene leka Legravan su mučnina, abdominalni bol, povećanje telesne mase, glavobolja, depresivno raspoloženje, promenljivo raspoloženje, bol u dojkama, osetljivost dojki. Ove neželjene reakcije se javljaju kod $\geq 1\%$ pacijentkinja.

Ozbiljne neželjene reakcije su arterijske i venske tromboembolije.

Sledeći neželjeni događaji su prijavljeni tokom korišćenja etinilestradiola/levonorgestrela:

Klasifikacija sistema organa	Neželjeni događaji prijavljeni u kliničkim ispitivanjima			Neželjeni događaji prijavljeni u postmarketinškom periodu
	Često ($\geq 1/100$)	Povremeno ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Retko ($< 1/1000$)	
Poremećaji oka			nepodnošljivost kontaktnih sočiva	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, bolovi u abdomenu	povraćanje, dijareja		Kronova bolest, ulcerozni kolitis
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost	pogoršanje naslednog angioedema
Ispitivanja	povećanje telesne mase		smanjenje telesne mase	
Poremećaji metabolizma i ishrane		zadržavanje tečnosti		hipertrigliceridemija
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	migrena		egzacerbacija horeje
Vaskularni poremećaji			Venska tromboembolije (VTE), Arterijska tromboembolije (ATE)	
Hepatobilijarni poremećaji				poremećaji funkcije jetre
Psihijatrijski poremećaji	depresivno raspoloženje, promena raspoloženja	smanjen libido	pojačan libido	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	bol u dojkama, osetljivost dojki	hipertrofija dojki	vaginalni iscedak, iscedak iz dojki	oskudno menstrualno krvarenje, tačkasto

				krvarenje, probojno krvarenje i izostanak krvarenja tokom prekida neuzimanja tableta, amenoreja nakon korišćenja tableta za kontracepciju
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija	nodozni eritem, multiformni eritem	hloazma

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kod žena koje koriste KHK uočen je povećan rizik od arterijskih i venskih trombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorni ishemijski atak, vensku trombozu i plućnu emboliju, što je detaljnije opisano u odeljku 4.4

Kod žena koje koriste KOK prijavljeni su sledeći ozbiljni neželjeni događaji, o kojima se govori u odeljku 4.4:

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Moždani udari (npr. prolazni ishemijski atak, ishemijski moždani udar, hemoragijski moždani udar)
- Hipertenzija
- Tumori jetre (benigni i maligni)

Učestalost dijagnoze karcinoma dojke je veoma blago povećana među korisnicima KOK. Pošto se karcinom dojke retko javlja kod žena mlađih od 40 godina, povišeni broj je mali u odnosu na ukupni rizik od karcinoma dojke. Uzročno-posledična povezanost sa korišćenjem KOK je nepoznata. Za dodatne informacije videti odeljke 4.3 „Kontraindikacije” i 4.4 „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”.

Stanja za koja je prijavljeno da su se pogrošavala tokom trudnoće ili prethodnog korišćenje KOK

Žutica i/ili pruritus povezani sa holestazom; stvaranje kamena u žuči; sistemski eritemski lupus; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan sa otosklerozom; srpasta anemija; bubrežna disfunkcija; nasledni angioedem; porfirija; karcinom cerviksa.

Promene tolerancije glukoze ili dejstvo na perifernu rezistenciju na insulin su prijavljeni kod žena koje koriste KOK (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije bilo izveštaja o ozbiljnim efektima usled predoziranja. Predoziranje može da izazove mučninu, povraćanje i krvarenje tokom prekida uzimanja.

Ne postoje specifični antidoti, a lečenje treba da bude simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; gestageni i estrogene, fiksne kombinacije

ATC šifra: G03AA07

Legravan je kombinacija estrogena/progestagena koja inhibira ovulaciju supresijom luteinizirajućeg hormona u sredini menstrualnog ciklusa; povećava viskoznost cervikalnog mukusa čime se onemogućava prodor spermatozoida; sprečava implantaciju oplodene jajne ćelije u endometrijum.

5.2. Farmakokinetički podaci

Levonorgestrel

Levonorgestrel se brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalna koncentracija leka u serumu od približno 3 nanograma/mL, dostiže se 1 sat nakon primene leka Legravan. Koncentracija leka u serumu opada u dve faze, sa poluvremenom eliminacije od 0,5 sati i 20 sati. Metabolički klirens leka iz plazme iznosi približno 1,5 mL/min/kg.

Levonorgestrel se ne izlučuje nepromenjen, već u obliku metabolita sa poluvremenom eliminacije od približno jednog dana, u skoro identičnom odnosu putem bubrega i žuči. Levonorgestrel se obimno metaboliše. Glavni metaboliti u plazmi su nekonjugovani i konjugovani oblici 3 α , 5 β -tetrahidrolevonorgestrel. Zasnovano na *in vitro* i *in vivo* studijama, CYP3A4 je glavni enzim koji je uključen u metabolizam levonorgestrela.

Levonorgestrel se vezuje za serumski albumin i za globulin koji vezuje polne hormone (SHBG, engl. *sex hormone binding globulin*). Samo oko 1,5% od ukupne koncentracije u serumu se nalazi u slobodnoj formi, dok je oko 65% vezano za SHBG. Relativni odnos ovih frakcija (slobodna, vezana za albumin, vezana za SHBG) zavisi od koncentracije SHBG. Nakon indukcije vezujućeg proteina, frakcija hormona vezanog za SHBG raste, dok slobodna frakcija i frakcija vezana za albumin opadaju.

Nakon ponavljane dnevne primene, dolazi do dvostruke akumulacije levonorgestrela. Stanje ravnoteže se postiže u drugoj polovini terapijskog ciklusa. Farmakokinetika levonorgestrela zavisi od koncentracije SHBG u plazmi. U toku lečenja lekom Legravan, povećanje koncentracije SHBG utiče na istovremeno povećanje kapaciteta ovog proteina da vezuje polne hormone, što takođe dovodi do povećanja koncentracije levonorgestrela u serumu.

Koncentracija levonorgestrela u serumu se dalje ne menja nakon 1-3 terapijska ciklusa zbog toga što je indukcija SHBG završena. U odnosu na pojedinačnu primenu, koncentracija levonorgestrela u serumu pri stanju ravnoteže je 3-4 puta veća.

Apsolutna bioraspoloživost levonorgestrela iznosi skoro 100%.

Približno 0,1% primenjene doze može preći na odojče putem majčinog mleka.

Etinilestradiol

Oralno primenjen etinilestradiol se brzo i kompletno resorbuje. Maksimalna koncentracija etinilestradiola u plazmi od približno 100 pikograma/mL, dostiže se 1-2 sata nakon primene leka Legravan. Koncentracija leka zatim opada u dve faze, sa poluvremenom eliminacije od 1-2 sata i oko 20 sati. Iz tehničkih razloga, ovi podaci se mogu izračunati samo prilikom primene viših doza.

Pretpostavljeni volumen distribucije iznosi približno 5 L/kg, a metabolički klirens iz plazme je približno 5 mL/min/kg. 98% etinilestradiola se nespecifično vezuje za serumski albumin.

Etinilestradiol se metaboliše već prilikom resorpcije i prilikom prvog prolaza kroz jetru, što dovodi do smanjene bioraspoloživosti i individualnih varijacija u bioraspoloživosti. Etinilestradiol se ne eliminiše u nepromjenenom obliku, već u obliku metabolita sa poluvremenom eliminacije oko 1 dan. Izlučuje se putem urina i žuči u odnosu 40 prema 60.

Stanje ravnoteže, koje se karakteriše 30-40% većim koncentracijama leka u plazmi, postiže se nakon 5-6 dana primene, zbog terminalnog poluvremena eliminacije.

Apsolutna bioraspoloživost etinilestradiola je podložna interindividualnim varijacijama. Nakon oralne primene, kreće se u opsegu od 40 – 60% primenjene doze.

Približno 0,02% primenjene doze može preći na odojče putem majčinog mleka.

Drugi lekovi mogu imati negativan ili pozitivan uticaj na sistemsku raspoloživost etinilestradiola. Nisu zabeležene interakcije sa vitaminom C. Pri kontinuiranoj upotrebi, etinilestradiol indukuje sintezu kortikosteriod vezujućeg globulina (CBG) i SHBG u jetri. Step en indukcije SHBP zavisi od vrste i doze istovremeno primenjenog progestagena.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije navedeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj jezgra tablete:

laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni;
celuloza, mikrokristalna;
povidon;
magnezijum-stearat.

Sadržaj filma tablete:

Hipromeloza;
makrogol 6000;
talk;
titan-dioksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od ALU/PVC trake i trake tvrdi PVC sa 21 film tabletom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 21 film tabletom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENIKA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01342-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.03.1994.

Datum poslednje obnove dozvole: 25.01.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2017.