

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pilfud[®], 5%, sprej za kožu, rastvor minoksidil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora sadrži:
Minoksidil 50,0 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: propilenglikol i etanol 96%.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za kožu, rastvor.

Bistar, slabo žut do narandžast rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pilfud, 5%, sprej za kožu, rastvor je indikovano za lečenje alopecije androgenog porekla kod muškaraca.

Početak i stepen rasta kose su individualni. Uopšteno, mlađi pacijenti i oni kod kojih je gubitak kose prisutan tokom kraćeg vremenskog razdoblja, ili kod kojih je gubitkom kose zahvaćena manja površina glave, bolje odgovaraju na terapiju lekom Pilfud s obzirom na to da se individualni odgovor ne može predvideti.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje (muškarci 18-65 godina)

Kosa i glava moraju biti potpuno suvi pre primene leka Pilfud.

Po 1 mL leka Pilfud nanositi dva puta na dan na površinu glave zahvaćenu gubitkom kose.

Ukupna dnevna doza ne sme biti veća od 2 mL. Ako se lek primenjuje vrhovima prstiju, nakon primene se moraju oprati ruke.

Da bi se postigao očekivani terapijski efekat, rastvor treba primenjivati dva puta na dan, tokom najmanje dva meseca. Nakon postizanja kliničkog poboljšanja nastaviti sa uobičajenom primenom leka Pilfud, da se proces rasta kose održi. Postoje izveštaji koji upozoravaju da se tri do četiri meseca nakon prestanka primene leka Pilfud proces gubitka kose opet nastavlja.

Ako se zadovoljavajući efekat ne postigne ni nakon godinu dana, lečenje treba prekinuti.

Posebne grupe pacijenata

Nema posebnih preporuka za upotrebu ovog leka kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre.

Doziranje kod dece i starijih

Ne preporučuje se. Neškodljivost i efikasnost primene kod pacijenata mladih od 18 i starijih od 65 godina nisu ispitane.

Način primene

Lek je namenjen samo za dermalnu primenu.

Ujutro i uveče sprej pumpom naneti po 1 mL leka Pilfud na sredinu površine glave zahvaćene gubitkom kose, zatim blago utrljavati od središta prema krajevima. Pri svakoj primeni pritisne se vrh sprej pumpe 8 puta, kako bi se naneo po 1 mL rastvora.

Izbegavati udisanje raspršenog sadržaja rastvora.

Pre prvog korišćenja sprej pumpe nekoliko puta se istisne rastvor, sve dok se ne postigne ujednačen mlaz. Pri sledećoj primeni sprej se može odmah koristiti.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindikovana je primena leka Pilfud:

- Kod žena;
- Kod pacijenata koji su preosetljivi na minoksidil ili na bilo koju od pomoćnih supstancinavedenih u odeljku 6.1;
- Kod pacijenata sa hipertenzijom (lečenom ili nelečenom);
- Kod pacijenata sa abnormalnostima skalpa (uključujući psorijazu i opekotine od sunca);
- Kod pacijenata sa obrijanom glavom;
- Kod istovremene primene okluzivnog zavoja ili nekog drugog leka za lokalnu primenu.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre početka primene leka Pilfud proveriti da li je koža glave intaktna i zdrava.

Minoksidil se topikalno ne sme primenjivati na kožu glave koja je upaljena, inficirana, iritirana ili bolna (videti odeljak 4.3).

Minoksidil je indikovano samo za lečenje alopecije androgenog porekla i ne bi se trebao primenjivati kod drugih tipova gubitka kose na primer, kada ne postoji porodična anamneza gubitka kose, kada je gubitak kose iznenadan i/ili neravnomeran, kod gubitka kose usled porođaja ili kada je razlog gubitka kose nepoznat.

Pacijenti kod kojih se javi hipotenzija, bol u grudima, ubrzani srčani ritam, slabost ili vrtoglavica, neočekivani iznenadni porast telesne mase, oticanje ruku ili stopala, uporno crvenilo ili iritacija kože glave, ili ako se pojave drugi neobjašnjivi novi simptomi (videti odeljak 4.8), treba da prestanu sa primenom leka Pilfud i moraju da se jave lekaru.

Pacijenti s kardiovaskularnim bolestima ili srčanom aritmijom u anamnezi, pre primene leka Pilfud treba da se posavetuju sa lekarom.

Kod nekih pacijenata može doći do promene boje ili teksture dlake usled upotrebe leka Pilfud.

Lek Pilfud namenjen je samo za spoljnu primenu. Ne sme se primenjivati na drugim delovima tela, osim na površini kože glave.

Primena doze koja je veća od preporučene ili češća primena leka neće dovesti do poboljšanja rezultata.

Neželjena dlakavost može nastati nanošenjem rastvora na druge delove tela, u odnosu na poglavinu.

Nakon nanošenja rastvora dobro oprati ruke. Izbegavati udisanje raspršenog sadržaja rastvora.

Kod nekih pacijenata je uočeno pojačano opadanje kose na početku lečenja minoksidilom. To je najverovatnije posledica delovanja minoksidila na rast kose na prelazu iz telogene faze mirovanja u anagenu fazu rasta (stara kosa ispada, jer na njenom mestu raste nova). Ovo prolazno ispadanje kose obično se javlja 2 do 6 nedelja nakon početka lečenja i prestaje nakon par nedelja. Ako ispadanje kose potraje duže od 2 nedelje, treba prestati sa primenom leka Pilfud i posavetovati se sa lekarom.

Premda je resorpcija minoksidila nakon lokalne primene neznatna, pacijente treba upozoriti da zbog pogrešne primene rastvora, individualne varijabilnosti kod pacijenata, povećane osetljivosti ili oštećenja epidermalne barijere izazvana zapaljenskim promenama ili oboljenjima kože (npr. deskvamacija vlasišta ili psorijaza vlasišta) teoretski mogu nastupiti sistemska neželjena dejstva.

Slučajno gutanje leka može izazvati teške neželjene kardiološke događaje. Zbog toga se ovaj lek mora čuvati van domašaja dece.

Lek Pilfud sadrži etanol 96%, koji može izazvati iritaciju i sindrom pečenja oka. U slučaju slučajnog kontakta sa osetljivim površinama (oko, oštećena koža i sluznica), zahvaćenu površinu potrebno je obilno ispirati tekućom hladnom vodom.

Lek Pilfud sadrži propilenglikol koji može izazvati iritaciju kože.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ovaj lek se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji se primenjuju lokalno na kožu glave (videti odeljak 4.3).

Istovremenom primenom minoksidila i lekova za topikalnu primenu koji sadrže kortikosteroide, tretinoin, ditranol ili vazelin, koji mogu promeniti rožnati sloj kože, može se povećati resorpcija minoksidila.

Premda klinički nije dokazano, postoji teoretska mogućnost da resorbovani minoksidil pojača ortostatsku hipotenziju ako se primenjuje istovremeno s perifernim vazodilatatorima.

Zabeležena je interakcija gvanetidina sa oralnim formulacijama minoksidila što je rezultiralo brzim i izrazitim padom krvnog pritiska.

Postoji teoretska mogućnost da lokalno primenjen minoksidil može stupiti u interakciju sa gvanetidinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek se ne sme primenjivati u periodu trudnoće i dojenja.

Trudnoća

Nema adekvatnih i dobro kontrolisanih studija kod trudnica.

Studije sprovedene na životinjama, pokazale su rizik za fetus pri izloženosti dozama koje su mnogo veće od doza koje su namenjene za humanu primenu. Postoji potencijalni rizik od fetalnog oštećenja kod ljudi (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Sistemske resorbovan minoksidil se izlučuje u majčino mleko.

Efekt minoksidila na novorođenče/odojče nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamskog i ukupnog bezbednosnog profila minoksidila, ne očekuje se da bi lek mogao imati uticaj na psihofizičke sposobnosti pri upravljanju motornim vozilima i rukovanju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Klinički podaci o bezbednosti lokalno primenjenog minoksidila zasnovani su na podacima iz 7 placebo kontrolisanih randomizovanih kliničkih istraživanja u koje su bili uključeni odrasli i u kojima se procenjivao i 2% i 5% rastvor minoksidila i dva placebo kontrolisana randomizovana klinička istraživanja u koje su bili uključeni odrasli i u kojima se procenjivala 5% minoksidil pena.

Neželjena dejstva koja su identifikovana za vreme kliničkih istraživanja i nakon stavljanja leka u promet nalaze se u dole prikazanoj tabeli i klasifikovana su prema organskim sistemima.

Učestalost neželjenih dejstava na lokalno primenjen rastvor minoksidila je određena prema sledećoj smernici: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); veoma retka ($< 1/10\ 000$); nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Neželjena dejstva su prikazana prema kategorijama učestalosti zasnovanim na 1) incidenci u odgovarajuće dizajniranim kliničkim istraživanjima ili epidemiološkim studijama, ako su dostupne ili 2) kad se incidenca ne može proceniti kategorija učestalosti je navedena kao „nepoznato“.

Organski sistem	Učestalost	Prijavljeno neželjeno dejstvo
Poremećaji imunskog sistema	Često	Reakcije preosetljivosti (uključujući edem lica, generalizovani eritem, generalizovani pruritus, oticanje lica, stezanje grla)
	Povremeno	Angioedem (uključujući edem usana, oticanje usana, edem usta, orofaringealno oticanje, faringealni edem, natečen jezik i edem jezika)
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
	Povremeno	Vrtoglavica
Poremećaji oka	Povremeno	Iritacija oka
Kardiološki poremećaji	Često	Bol u grudima
	Povremeno	Palpitacije Ubrzan rad srca
Vaskularni poremećaji	Povremeno	Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Mučnina Povraćanje
	Često	Hipertrichoza (neželjena dlakavost, poput rasta dlaka na licu kod žena), pruritus (uključujući osip praćen generalizovanim pruritusom i pruritus oka) Osip (uključujući pustularni, papularni,

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		generalizovani, vestibularni i makularni osip) Dermatitis (uključujući kontaktni, alergijski, atopični, seboroični dermatitis)
	Povremeno	Suva koža Eksfolijacija kože (uključujući eksfolijativni osip i eksfolijativni dermatitis) Akne (akneiformni osip) Privremeni gubitak kose (videti odeljak 4.4.), promena teksture i boje dlake
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Periferni edem
	Povremeno	Reakcije na mestu primene (ovo ponekad uključuje obližnje strukture kao što su uši i lice, a obično podrazumevaju pruritus, iritaciju, bol, osip, edem, suhu kožu, eritem i eritematozni osip, mada ponekad mogu biti puno teže što uključuje eksfolijaciju, dermatitis, nastajanje plikova, krvarenje i ulceraciju
Ispitivanja	Često	Povećanje telesne mase

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

Povećana sistemska resorpcija minoksidila moguća je ako se lek Pilfud primeni u dozi većoj od preporučene, na većoj površini tela ili na drugim površinama tela, osim skalpa.

Zbog koncentracije minoksidila u leku Pilfud, slučajno gutanje može izazvati sistemska neželjena dejstva koja su posledica farmakološkog delovanja minoksidila (2 mL leka Pilfud sadrži 100 mg minoksidila, što je maksimalna preporučena oralna doza minoksidila u lečenju hipertenzije).

Znaci i simptomi predoziranja minoksidilom su prvenstveno kardiovaskularni efekti povezani sa retencijom natrijuma i tečnosti. Tahikardija, hipotenzija, vrtoglavica i letargija takođe se mogu javiti.

Lečenje

Lečenje predoziranja minoksidilom treba da bude simptomatsko i suportivno.

U slučaju retencije tečnosti primenjuje se odgovarajuća terapija diureticima, dok se klinički značajna tahikardija kontroliše primenom beta-adrenergičkih blokatora.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali dermatološki preparati.

ATC šifra: D11AX01.

Delovanje minoksidil 5% rastvora utvrđeno je u fazi III kliničkih studija, koje su trajale duže od 48 nedelja. U ovim studijama 5% rastvor minoksidila je upoređivan sa podlogom bez minoksidila (placebo), a takođe i sa minoksidil 2% rastvorom za kožu. Osnovni kriterijum efikasnosti leka bio je broj *ne-velus* dlaka na površini temena od 1 cm² tretiranoj lekom. Rezultati studija pokazali su značajno bolje rezultate u korist minoksidila u odnosu na podlogu, a takođe su bolji rezultati bili dozno zavisni i prikazani su u sledećoj tabeli:

Značajno povećanje broja *ne-velus* dlaka na 1 cm² površine temena u odnosu na početnu vrednost.

	minoksidil 5%	minoksidil 2%	placebo	Poređenje podataka
	(n= 139)	(n= 142)	(n= 71)	
Broj dlaka pre početka terapije (početna vrednost)	151,1	143,6	152,4	
	Promena broja u odnosu na početnu vrednost	Promena broja u odnosu na početnu vrednost	Promena broja u odnosu na početnu vrednost	
8 nedelja	+ 29,7	+ 24,9	+ 14,3	5% >2% >placebo
16 nedelja	+ 35,3	+ 29,8	+ 15,3	5% >2% >placebo
32 nedelje	+ 29,0	+ 22,2	+ 7,7	5% >2% >placebo
48 nedelja	+ 18,6	+ 12,7	+ 3,9	5% >2% >placebo

Takođe efikasnost primene leka praćena je i komparacijom fotografija napravljenih tokom različitih vremenskih razdoblja u odnosu na početak ispitivanja.

Procenu su vršili sami pacijenti primenom vizuelne analogne skale od 100 mm, gde je 0 oznaćavala smanjenje površine prekrivene kosom, 50 mm bez promena, a 100 mm veću površinu glave prekrivenu kosom.

Dodatno procenu su izvršila i dva dodatna ocenjivaća koji su poredili fotografije nastale na početku ispitivanja i posle 48 nedelja.

Razlike su procenjene i na osnovu 7 taćaka kategorićke skale: gustina rasta, umeren rast, minimalan rast, bez promena, minimalan gubitak kose, umeren gubitak kose, obim gubitka kose.

Dobijeni su sledeći rezultati:

Procena pacijenata o pokrivenosti koće glave na milimetarskoj skali

	minoksidil 5% (n=139)	minoksidil 2% (n=142)	Placebo (n=71)	Poređenje podataka
	mm	mm	Mm	
16 nedelja	63,5	58,2	51,4	5% >2% >placebo
32 nedelje	63,4	58,0	52,0	5% >2% >placebo
48 nedelja	62	56,9	51,0	5% >2% >placebo

Fotografska evaluacija klinićkog odgovora (1. procenitelj):

	Gustina rasta %	Umeren rast %	Minimalan rast %	Bez promena %	Gubitak kose %	Nemoguće proceniti %
Minoksidil 5%	2,2	37,4	22,3	31,7	5,0	1,4
Minoksidil 2%	2,8	19,7	21,1	50,0	2,8	3,5
Placebo	0	7,0	22,5	60,0	9,9	0

Fotografska evaluacija klinićkog odgovora (2. procenitelj):

	Gustina rasta %	Umeren rast %	Minimalan rast %	Bez promena %	Gubitak kose %	Nemoguće proceniti %
Minoksidil 5%	10,1	20,1	23,7	28,8	6,5	10,8
Minoksidil 2%	3,5	12,0	22,5	47,2	1,4	13,4
Placebo	0	7,0	9,9	60,6	14,1	8,5

Na osnovu gore navedenih fotografskih podataka kod oko 60% pacijenata došlo je do povećanog rasta kose nakon 48 nedelja primene 5% rastvora minoksidila koji se definiše kao ponovni rast kose, u poređenju sa prosećno 23% ispitanika koji su primali samo placebo.

Kod oko 35% ispitanika lećenih sa 5% rastvorom minoksidila došlo je do gušćeg ili umerenog rasta kose, u poređenju sa oko 7% ispitanika koji su primali placebo. Takođe, oko 30% pacijenata koji su primali 5% rastvor minoksidila ocenilo je da nema razlike između fotografske procene rasta kose, u poređenju sa 60% ispitanika koji su primili samo placebo.

Stabilizacija gubitka kose moće se dakle očekivati kod oko 4 od 5 pacijenata koji koriste minoksidil 5%, u poređenju sa 3 od 4 pacijenta koji koriste placebo.

Primena leka Pilfud moće se stoga razmatrati kod muškaraca koji žele da postignu brži početak i veći stepen rasta kose nego što bi se moglo očekivati primenom 2%-tnog minoksidil rastvora za koću.

Taćan mehanizam kojim minoksidil pospešuje rast kose nije u potpunosti razjašnjnjen, ali se smatra da minoksidil moće zaustaviti proces gubitka kose na sledeći naćin:

- povećanjem debljine i dućzine dlake;

- stimulacijom anagene faze rasta dlake;
- prolongiranjem anagene faze rasta dlake;
- stimulacijom anagenog oporavka nakon telogene faze.

Kao periferni vazodilatator, minoksidil povećava mikrocirkulaciju u folikulu dlake. Minoksidil stimuliše vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), koji je verovatno odgovoran za povećanje kapilarne fenestracije, a što opet ukazuje na veliku metaboličku aktivnost primećenu tokom anagene faze rasta.

5.2. Farmakokinetički podaci

Neuspelo detektovanje dokaza o sistemskim efektima tokom lečenja minoksidilom ukazuje na slabu resorpciju topikalno primenjenog minoksidila na normalnu i neoštećenu kožu. Nakon lokalne upotrebe sistemska resorpcija minoksidila iznosi između 1 i 2 % od ukupno primenjene doze .

Sistemska resorpcija minoksidila iz formulacije koja sadrži 5%-tni rastvor ispitivana je u farmakokinetičkom ispitivanju kod osoba sa androgenom alopecijom, a kao komparator je služila 5%-tna pena. Ispitivanje je pokazalo da je resorpcija minoksidila kod muškaraca dvostruko veća kod primene 5%-tnog rastvora minoksidila dva puta dnevno u odnosu na 5%-tnu penu minoksidila dva puta dnevno. U ravnotežnom stanju $PIK_{(0-12)}$ za 5%-tnu penu minoksidila iznosi 8,81 nanograma x h/mL, a C_{max} 1,11 nanograma /mL što je oko 50% vrednosti $PIK_{(0-12)}$ i C_{max} kod primene 5%-tnog lokalnog rastvora. Prosečni $PIK_{(0-12)}$ iznosio je 18,71 nanograma x h/mL, a C_{max} 2,13 nanograma /mL. Vreme potrebno da se postigne makismalna koncentracija (T_{max}) iznosilo je kod primene 5%-tnog rastvora 5,79 sati, a kod primene 5%-tne pene 5,42 sata.

Na osnovu nekih *in vitro* ispitivanja postoje podaci o reverzibilnom vezivanju minoksidila za proteine plazme. Međutim, kako se nakon lokalne primene resorbuje svega 1 do 2% aplikovanog minoksidila, vezivanje za proteine plazme *in vivo* je bez značaja. Nakon i.v. aplikacije volumen distribucije minoksidila izračunat je na 70 litara.

Oko 60% lokalno resorbovanog minoksidila se transformiše u minoksidil glukuronid, prvenstveno u jetri. Minoksidil i njegovi metaboliti izlučuju se prvenstveno urinom i u veoma maloj meri fecesom. Oko 95% unetog minoksidila izluči se u roku od 4 dana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti leka dobijeni iz konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili karcinogenog potencijala ne pokazuju poseban rizik za ljude.

Izraženi hemodinamski efekti i promene na srčanom mišiću pri primeni malih doza minoksidila uočeni su kod pasa i specifični su samo za tu vrstu. Dostupni podaci ne upućuju na mogućnost pojave sličnih efekata kod ljudi nakon lokalne ili oralne primene minoksidila.

Mutagenost

Minoksidil nije pokazao mutageni/genotoksični potencijal u brojnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

Teratogenost

Studije reproduktivne toksičnosti, sprovedene na pacovima i zečevima, pokazale su znakove toksičnosti po majku i rizik za fetus pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na izloženost kod ljudi (od 19 do 570 puta veće od onih primjenjivanih kod ljudi). Mala je mogućnost da postoji rizik od fetalnog oštećenja kod ljudi.

Fertilitet

Pretkliničke studije fertiliteta na pacovima pokazale su da oralne doze minoksidila iste ili veće od 3 mg/kg/dan (najmanje 8 puta veće od onih primenjenih kod ljudi), odnosno supkutane doze minoksidila

veće od 9 mg/kg/dan (najmanje 25 puta veće od onih primenjenih kod ljudi) udružene su sa smanjenom mogućnošću začeća i održanja trudnoće, kao i sa smanjenim brojem preživle mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Propilenglikol
- Etanol 96%
- Voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

36 meseci.
Upotrebiti u roku od 6 meseci posle prvog otvaranja.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Primarno pakovanje gotovog leka je bočica sa sprej pumpom. Bočica je od polietilena, bele boje (75 mL). U bočici se nalazi 60 mL rastvora.

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

Rastvor je zapaljiv. Ne primenjivati ga tokom pušenja ili u blizini otvorenog plamena ili izvora toplote. Izbegavati izlaganje leka otvorenom plamenu tokom primene, čuvanja i odlaganja.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BOSNALIJEK DD, BEOGRAD, Cara Nikolaja II 61/B, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00915-17-001

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

Datum prve dozvole: 11.01.2007.
Datum poslednje obnove dozvole: 09.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2017.