

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Levuno[®], 5 mg/mL, kapi za oči, rastvor

INN: levofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar kapi za oči, rastvor, sadrži 5,12 mg levofloksacin, hemihidrata, što odgovara 5,0 mg levofloksacina.

U teoretskoj zapremini jedne kapi od 0,05 mL, količina supstance je 0,256 mg levofloksacin, hemihidrata što odgovara 0,250 mg levofloksacina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mililitar rastvora sadrži 0,05 mg benzalkonijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar zeleno-žučkasti vodeni rastvor.

Izotonični rastvor je prilagođen za fiziološke pH vrednosti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Levuno 5 mg/mL, kapi za oči indikovani su za lokalno lečenje spoljašnjih bakterijskih infekcija oka kod pacijenata uzrasta ≥ 1 godine, koje su izazvane mikroorganizmima osetljivim na levofloksacin (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Lek Levuno, 5 mg/mL, indikovani su za odrasle, decu uzrasta ≥ 1 do 12 godina i adolescente uzrasta od 12 do 18 godina.

Treba uzeti u obzir zvanične preporuke za pravilnu upotrebu antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Ukapati jednu do dve kapi u obolelo oko (oči) svaka dva sata do 8 puta dnevno u budnom stanju, tokom prvih dva dana, a potom četiri puta dnevno od 3. do 5. dana. Ukoliko se istovremeno koriste drugi lokalni lekovi za okularnu upotrebu, te lekove treba primenjivati odvojeno sa razmakom od najmanje 15 minuta između ukapavanja.

Vrh kapaljke ne sme doći u kontakt sa kopcima ili okolnim zonama, kako se vrh kapaljke i rastvor ne bi kontaminirali.

Trajanje lečenja zavisi od težine, kliničkog i bakteriološkog toka infekcije. Uobičajeno trajanje lečenja je 5 dana.

Bezbednost i efikasnost lečenja kornealnog ulkusa i neonatalnog inkluzijskog konjunktivitisa (*ophthalmia neonatorum*) nisu ustanovljene.

Lek Levuno 5 mg/mL se ne preporučuje za upotrebu kod dece mlađe od 1 godine zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Pedijatrijska populacija

Doziranje je isto kod dece uzrasta ≥ 1 godine kao i kod odraslih.

Bezbednost i efikasnost leka Levuno 5 mg/mL kod dece uzrasta ≥ 1 godine su ustanovljeni.

Bezbednost i efikasnost leka Levuno 5 mg/mL kod dece uzrasta < 1 godine još uvek nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Upotreba kod starijih

Prilagođavanje doze nije potrebno.

Način primene

Okularna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu levofloksacin, druge hinolone ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, npr. benzalkonijum-hlorid.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Levuno 5 mg/mL, kapi za oči ne smeju se primenjivati subkonjunktivalno u vidu injekcije. Rastvor se ne sme davati direktno u prednju očnu komoru.

Kao i kod drugih lekova protiv infekcija, produžena upotreba može dovesti do prekomernog razvoja neosetljivih organizama, uključujući gljivice. Ukoliko dođe do pogoršanja infekcije ili ukoliko se u prihvatljivom roku ne primeti kliničko poboljšanje, treba prekinuti upotrebu i početi sa alternativnom terapijom. Uvek kada se na osnovu kliničke procene ustanovi potreba, pacijenta treba pregledati pomoću aparatura za uveličavanje, kao što je biomikroskopija slit - lampom, a kada je to potrebno bojenjem fluoresceinom.

Fluorohinoloni sa sistemskim delovanjem povezani su sa reakcijama preosetljivosti, čak i nakon primene samo jedne doze. Ukoliko se javi alergijska reakcija na levofloksacin, treba prekinuti primenu leka.

Tendonitis i ruptura tetiva mogu se javiti kod sistemske terapije fluorohinolonima, uključujući levofloksacin, naročito kod starijih pacijenata i onih koji se istovremeno leče kortikosteroidima. Zbog toga treba biti oprezan i prekinuti lečenje lekom Levuno 5 mg/mL, kapi za oči, na prvi znak inflamacije tetiva (videti odeljak 4.8).

Pedijatrijska populacija

Posebna upozorenja i mere opreza za upotrebu leka su ista za odrasle i decu uzrasta ≥ 1 godine.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Levuno sadrži benzalkonijum-hlorid.

Benzalkonijum-hlorid može da se resorbuje na mekim kontaktnim sočivima i može da dovede do promene boje kontaktnih sočiva. Pre upotrebe ovog leka treba ukloniti kontaktna sočiva i vratiti ih nakon najmanje 15 minuta. Benzalkonijum-hlorid takođe može da izazove iritaciju oka, naročito kod pacijenata sa suvim očima ili oboljenjem rožnjače (providni kružni prednji deo oka). Ukoliko Vam se javi preosetljivost očiju, peckanje ili bol u oku nakon upotrebe ovoga lek, razgovarajte sa svojim lekarom.

Pacijenti sa spoljašnjom bakterijskom okularnom infekcijom ne treba da nose kontaktna sočiva.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene posebne studije interakcija leka Levuno 5 mg/mL, kapi za oči, sa drugim lekovima. S obzirom na to da su maksimalne koncentracije levofloksacina u plazmi nakon okularne primene najmanje 1000 puta niže od koncentracija zabeleženih nakon uobičajenih oralnih doza, mala je verovatnoća da interakcije navedene za sistemsku upotrebu budu klinički relevantne nakon upotrebe leka Levuno 5 mg/mL, kapi za oči.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedene studije interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o upotrebi levofloksacina kod trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Lek Levuno 5 mg/mL, kapi za oči treba da se koriste tokom trudnoće samo ukoliko moguća korist opravdava mogućí rizik za fetus.

Dojenje

Levofloksacin se izlučuje u majčino mleko. Međutim, pri terapijskim dozama levofloksacina ne očekuju se efekti kod beba koje sisaju. Levuno 5 mg/mL, kapi za oči treba koristiti tokom perioda dojenja samo ukoliko moguća korist opravdava mogućí rizik za bebu.

Plodnost

Levofloksacin ne izaziva oštećenje fertiliteta kod pacova prilikom izloženosti dozama značajno većim od maksimalne doze nakon okularne upotrebe kod ljudi (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Levofloksacin ima minimalan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ukoliko se jave neki od prolaznih efekata na vid, pacijenta treba posavetovati da sačeka da se ovi efekti povuku pre upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Može se očekivati da dođe do neželjenih reakcija kod približno 10% pacijenata. Neželjena dejstva se uobičajeno klasifikuju kao blaga do umerena, prolazna su i uglavnom ograničena na oko.

S obzirom na to da lek sadrži benzalkonijum-hlorid, kontaktni ekcem i/ili iritacija mogu se javiti zbog aktivne supstance ili ovog konzervansa.

Sledeća neželjena dejstva su procenjena kao sigurno, verovatno ili moguće povezana sa lečenjem i prijavljena su tokom kliničkih ispitivanja i u postmarketinškom periodu prilikom upotrebe leka Levuno 5 mg/mL, kapi za oči.

Poremećaji imunskog sistema

Retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Alergijske reakcije van područja oka (očiju), uključujući osip po koži.

Veoma retko ($< 1/10000$): Anafilaksa.

Poremećaji nervnog sistema

Povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Glavobolja.

Poremećaji oka

Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Peckanje u oku, slabljenje vida i sluzavi iscedak.

Povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Slepjenost kapaka, hemoza, papilarna reakcija na konjunktivi, otok kapaka, osećaj nelagodnosti u oku, svrab oka, bol u oku, konjunktivalna injekcija, konjunktivalne folikule, suvoća oka, eritem kapka i fotofobija.

U kliničkim studijama nisu zabeleženi precipitati na rožnjači.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Rinitis.

Veoma retko ($< 1/10000$): Edem larinksa.

Dodatna neželjena dejstva koja su primećena pri sistemskoj primeni aktivne supstance (levofloksacin), a potencijalno se mogu javiti i sa lekom Levuno, 5 mg/mL, kapi za oči:

Kod pacijenata koji su primali fluorohinolone prijavljene su rupturi tetiva ramena, šake, Ahilove ili drugih tetiva koje za koje je bila potrebna hirurška intervencija ili koje su dovele do produženog invaliditeta. Iskustvo nakon stavljanja u promet i studije sprovedene sa sistemskim hinolonima ukazuju na to da može postojati povećan rizik od ove vrste rupturi kod pacijenata koji uzimaju kortikosteroide, posebno kod gerijatrijskih pacijenata i kod tetiva pod velikim stresom, uključujući Ahilovu tetivu (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da su učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija kod dece ista kao i kod odraslih.

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

Ukupna količina levofloksacina u bočici kapi za oči je premala da bi izazvala toksične efekte nakon slučajnog oralnog uzimanja. Ukoliko se ukaže potreba, pacijent se može klinički posmatrati i mogu se sprovesti suportivne mere. Nakon lokalnog predoziranja lekom Levuno 5 mg/mL, kapi za oči, oči se mogu isprati čistom vodom (sa česme) sobne temperature.

Pedijatrijska populacija

Mere koje treba sprovesti u slučaju predoziranja su iste kod odraslih i kod dece uzrasta ≥ 1 godine.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na oko, antiinfektivni, fluorohinoloni

ATC šifra: S01AE05

Levofloksacin je L-izomer racemske supstance ofloksacin. Antibakterijska aktivnost ofloksacina nalazi se prvenstveno u L-izomeru.

Mehanizam delovanja

Kao fluorohinolonski antibiotik, levofloksacin inhibira bakterijske topoizomeraze tip II - DNK girazu i

topoizomerazu IV. Levofloksacin prvenstveno deluje na DNK girazu kod Gram-negativnih bakterija i topoizomerazu IV kod Gram - pozitivnih bakterija.

Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na levofloksacin može nastati prvenstveno zbog dva glavna mehanizma, i to smanjenja koncentracije leka u bakteriji ili alteracije ciljnih enzima leka. Alteracije su rezultat mutacije u genima hromozoma na mestu delovanja leka na DNK girazu (*gyr A* i *gyr B*) i topoizomerazu IV (*parC* i *parE*; *grlA* i *grlB* kod *Staphylococcus aureus*). Rezistencija usled smanjene koncentracije leka u bakteriji nastaje ili zbog promene porina spoljašnje membrane (OmpF) što dovodi do smanjenog ulaza fluorohinolona u Gram-negativne bakterije ili iz efluksnih pumpi. Rezistencija usled efluksnih mehanizama opisana je kod pneumokoka (PmrA), stafilokoka (NorA), anaeroba i Gram-negativnih bakterija. Konačno, rezistencija na hinolone preneti putem plazmida (određena *qnr* genom) prijavljena je kod *Klebsiella pneumoniae* i kod *E. coli*.

Unakrsna rezistencija

Među fluorohinolonima može doći do unakrsne rezistencije. Pojedinačne mutacije ne moraju dovesti do kliničke rezistencije, ali višestruke mutacije uglavnom dovode do kliničke rezistencije na sve lekove iz grupe fluorohinolona. Promenjeni porini spoljašnje membrane i efluksnih sistema mogu imati široku supstratnu specifičnost delujući na nekoliko grupa antibiotika i dovodeći do multirezistencije.

Granične vrednosti MIK

MIK vrednosti koje odvajaju osetljive od intermedijarno osetljivih mikroorganizama, kao i intermedijarno osetljive mikroorganizme od rezistentnih prema EUCAST (Evropski komitet antimikrobnog testiranja osetljivosti) su sledeće:

Pseudomonas spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* A,B,C,G:

Osetljivi ≤ 1 mg/L, rezistentni > 2 mg/L

Streptococcus pneumoniae: Osetljiv ≤ 2 mg/L, rezistentan > 2 mg/L

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: Osetljivi ≤ 1 mg/L, rezistentni > 1 mg/L

Svi drugi patogeni: Osetljivi ≤ 1 mg/L, rezistentni > 2 mg/L

Antibakterijski spektar

Prevalenca stečene rezistencije može da varira geografski i vremenski za određene vrste, pa je poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno prilikom lečenja teških infekcija. Stoga podaci koji su ovde predstavljeni daju samo približne smernice o verovatnoći da li će određeni mikroorganizmi biti osetljivi na levofloksacin. Ukoliko je potrebno, treba potražiti stručni savet kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da dovodi u pitanje korisnost agensa kod najmanje nekih vrsta infekcija. Samo one vrste bakterija usled kojih obično dolazi do spoljnjih okularnih infekcija, kao što su konjunktivitis predstavljene su u tabeli:

Antibakterijski spektar – kategorije osetljivosti i karakteristike rezistencije prema EUCAST

Kategorija I: Vrste koje su obično osetljive	
Aerobni Gram- pozitivni mikroorganizmi	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Streptokoki viridans grupe	
Aerobni Gram- negativni mikroorganizmi	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Vanbolnički izolati)
Drugi mikroorganizmi	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Lečenje pacijenata sa hlamidijalnim konjunktivitisom zahteva i istovremeno sistemsko antimikrobno lečenje.
Kategorija II: Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem	
Aerobni Gram- pozitivni mikroorganizmi	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Aerobni Gram- negativni mikroorganizmi	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Bolnički izolati)

- * MSSA = Meticilin-osetljiv *Staphylococcus aureus*
 ** MRSA = Meticilin-rezistentan *Staphylococcus aureus*

Podaci o rezistenciji predstavljeni u tabeli zasnovani su na rezultatima multicentrične studije praćenja (oftalmološka studija) prevalencije rezistencije među bakterijskim izolatima koji su dobijeni od pacijenata sa infekcijama oka u Nemačkoj u periodu od juna do novembra 2004. godine.

Mikroorganizmi su klasifikovani kao levofloksacin-osetljivi na osnovu *in vitro* osetljivosti i dostignutih koncentracija u plazmi nakon sistemskog lečenja. Lokalnom terapijom postignute su više maksimalne vrednosti od onih u plazmi. Međutim nije poznato da li, ili na koji način kinetika leka nakon lokalne primene u oko može modifikovati antibakterijsko delovanje levofloksacina.

Pedijatrijska populacija

Farmakodinamski podaci su isti kod odraslih i kod dece uzrasta ≥ 1 godine.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon okularnog ukapavanja, levofloksacin se dobro održava u suznom filmu.

U studiji na zdravim dobrovoljcima srednje koncentracije levofloksacina u suznom filmu izmerene četiri i šest sati nakon lokalne primene su bile 17,0, odnosno 6,6 mikrograma/mL. Pet od šest ispitanika su imali koncentracije od 2 mikrograma/mL ili više, četiri sata nakon primene doze. Četiri od šest subjekata su održavali te koncentracije 6 sati nakon primene.

Koncentracije levofloksacina u plazmi merene su kod 15 zdravih odraslih dobrovoljaca u različitim vremenskim periodima tokom 15 dana korišćenja levofloksacin 5 mg/mL kapi za oči, rastvora. Srednja koncentracija levofloksacina u plazmi 1 sat nakon primene kretala se od 0,86 nanograma/mL 1. dana do 2,05 nanograma/mL 15. dana. Najveće maksimalne koncentracije levofloksacina od 2,25 ng/mL izmerene su 4. dana nakon dvodnevno doziranja na svaka 2 sata sa ukupnih 8 doza dnevno. Maksimalne koncentracije levofloksacina povećale su se od 0,94 nanograma/mL 1. dana do 2,15 nanograma/mL 15. dana, što je preko 1000 puta niže od onih zabeleženih nakon uobičajenih oralnih doza levofloksacina.

Za sada, koncentracije u plazmi levofloksacina koje se dostižu nakon primene u inficirano oko (oči) nisu poznate.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički efekti zabeleženi su samo pri izlaganju značajno većim dozama od maksimalnih nakon okularne upotrebe kod ljudi leka Levuno 5 mg/mL kapi za oči, što je od malog značaja za kliničku upotrebu.

U studijama na životinjama pokazalo se da inhibitori giraze uzrokuju poremećaj rasta nosećih zglobova. Kao i drugi fluorohinoloni, levofloksacin je imao efekte na hrskavicu (stvaranje ispupčenja i udubljenja) kod pacova i pasa nakon visokih oralnih doza.

Ne može se isključiti ni potencijal za razvoj katarakte, s obzirom na to da nema specifičnih ispitivanja.

Na osnovu sadašnjih podataka, poremećaji vida kod životinja se ne mogu sa sigurnošću isključiti.

Reproduktivna toksičnost

Levofloksacin nije pokazao teratogene efekte kod pacova ni pri visokim oralnim dozama koje su dostizale

810 mg/kg/dan. S obzirom na to da se levofloksacin u potpunosti resorbuje, kinetike su linearne. Nisu zabeležene razlike u farmakokinetičkim parametrima između pojedinačne i višestrukih oralnih doza. Sistemska izloženost kod pacova koji su primili dozu 810 mg/kg/dan je približno 50000 puta veća nego ona koja je postignuta kod ljudi nakon doze od 2 kapi levofloksacin 5mg/mL kapi za oči u oba oka. Kod pacova najviše doze uzrokovale su fetalni mortalitet i zakasnelo sazrevanje zbog toksičnog delovanja na majku. Nisu zapaženi teratogeni efekti kod kunića koji su dobijali oralne doze do 50 mg/kg/dan i intravenske doze od

25 mg/kg/dan. Levofloksacin nije uzrokovao poremećaj fertiliteta kod pacova pri oralnim dozama od 360 mg/kg/dan, rezultirajući u približno 16000 puta većoj koncentraciji u plazmi, od one koja je dostignuta nakon 8 okularnih doza kod ljudi.

Genotoksičnost

Levofloksacin ne indukuje mutaciju gena na bakterijama ili ćelijama sisara, ali indukuje hromozomske promene na ćelijama pluća kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster lung*, CHL) *in vitro* pri dozama od 100 mikrograma/mL ili većim, u odsustvu metaboličke aktivacije. *In vivo* testovi nisu pokazali bilo kakav genotoksični potencijal.

Fototoksični potencijal

Studije na miševima nakon uzimanja i oralne i intravenske doze pokazale su da levofloksacin ima fototoksičnu aktivnost samo pri veoma visokim dozama. Nakon primene 3% oftalmološkog rastvora levofloksacina na obrijanu kožu zamoraca nisu primećeni fotoosetljivost ili fototoksični potencijal. Levofloksacin nije pokazao nikakav genotoksični potencijal u ispitivanjima fotomutagenosti, a smanjio je razvoj tumora u ispitivanjima fotokarcinogenosti.

Karcinogeni potencijal

U dugotrajnoj studiji karcinogenosti kod pacova, levofloksacin nije pokazao karcinogeni ili tumorogeni potencijal nakon svakodnevnne primene do 100 mg/kg/dan tokom 2 godine.

Procena rizika za životnu sredinu (engl. *Environmental Risk Assessment, ERA*)

Procena očekivane koncentracije rizične po životnu sredinu (PEC) za levofloksacin 5 mg/mL, kapi za oči je ispod dozvoljene granice od 0,01 mikrograma/L, a *LogKow* vrednost levofloksacina je ispod granice od 4,5. Veoma je mala verovatnoća da bi levofloksacin 5 mg/mL, kapi za oči mogle predstavljati rizik za životnu sredinu, jer nema drugih očiglednih rizika od ovog proizvoda i njegove aktivne supstance levofloksacin po životnu sredinu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzalkonijum-hlorid;
Natrijum-hlorid;
Natrijum-hidroksid ili hlorovodonična kiselina;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Nakon prvog otvaranja: lek treba upotrebiti u roku od 28 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je sterilna bočica od polietilena niske gustine (LDPE) bele boje, sa LDPE kapaljkom i zatvaračem sa navojem od polietilena visoke gustine (HDPE) u kojoj se nalazi 5 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica 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

ZENTIVA PHARMA D.O.O., Beograd – Novi Beograd, Milentija Popovića 5v, sprat 2

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02392-22-001

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

Datum prve dozvole: 29.11.2017.

Datum poslednje dozvole: 23.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2023.