

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ПРОИЗВОД

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Vancomicina PharmaSwiss, 500 mg, лиофилизат за раствор за инфузија

Vancomicina PharmaSwiss, 1 g, лиофилизат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Вијала од 10 ml: содржи 512.57 mg *Vancomycin hydrochloride*, еквивалентно на 500 mg *vancomycin*.

Вијала од 20 ml: содржи 1025.14 mg *Vancomycin hydrochloride*, еквивалентно на 1000 mg *vancomycin*.

За целата листа на ексципиенси види во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Леофилизат за раствор за инфузија.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1 Терапевтски индикации

Vancomicina PharmaSwiss, администриран интравенски, е индициран за:

- Сериозни инфекции предизвикани од *Staphylococci*, отпорни на останати антибиотици, како што е ендокардитис предизвикан од стафилококи, остеомиелитис, пневмонија, септикемија и инфекции на меките ткива.
- Метицилин отпорни стафилококни инфекции, каде *vancomycin* е еден од агенсите на прв избор.

Vancomicina PharmaSwiss може да се администрира и орално при третман на:

- Сериозни случаи на псевдомембранозен колитис, поврзан со антибиотска терапија, вообичаено предизвикан од *Clostridium difficile*.

ЗАБЕЛЕШКА: интравенската администрација на *vancomycin* не е ефективна во третман на псевдомембранозен колитис.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Начин на приготвување и администрација:

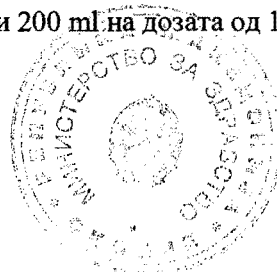
Вообичаениот начин на администрација на *vancomycin* е интравенски, со инјекција или инфузија. Во некои случаи, *vancomycin* може да се администрира и орално.

Пред употреба додадете 10 ml или 20 ml вода за инјекции во вијалата која содржи леофилизат *vancomycin*, во 500 mg и 1 g доза, последователно, за да се добие раствор со концентрација од 50 mg/ml. Последователното разредување ќе зависи од употребената метода на администрација и можат да се употребуваат инфузионни раствори од 5% глюкоза или 0.9% натриум хлорид.

Соодветни инфузионни волумени се 100 ml на дозата од 500 mg и 200 ml на дозата од 1g.

Дозирање и метод на администрација:

Интравенска администрација:



Возрасни: вообичаена парентерална доза е 500 mg на секои 6 часа или 1 g на секои 12 часа, во 0.9% натриум хлорид или 5% глюкоза.

Во третман на бактериски ендокардитис се препорачува терапијата да трае најмалку 3 недели. За време на долготраен третман со *vancomycin*, плазматската концентрација треба да се одржува помеѓу 10 - 20 µg/ml.

Администрираната доза треба предходно да се разреди во 0.9% натриум хлорид или 5% глюкоза.

Поединечната доза треба да се администрира при не повеќе од 10 mg/ml. Останатите фактори кај пациентот, како што се возраст, дебелина, бременост, може да се причина за модификација на вообичаената дневна доза. Воглавно пациентите со инфекции предизвикани од организми осетливи на антибиотици, покажуваат терапевтски одговор за време од 48 – 72 часа. Вкупното времетраење на терапијата е одредено од типот на тежина на инфекцијата и клиничкиот одговор на пациентот.

Деца, бебиња и новороденчиња: препорачаната педијатриска интравенска доза е 40 до 45 mg/kg/ден, поделено на неколку администрации (10 mg/kg на секои 6 часа). Секоја доза треба да се администрира за време не пократко од 60 минути. Кај бебиња и новороденчиња, вкупната дневна доза може да биде пониска. Се препорачува почетна доза од 15 mg/kg, проследено со дози од 10 mg/kg на секои 12 часа во првата недела од животот и на секои 8 часа помеѓу првата недела од животот се до едномесечна возраст; секогаш земајќи го предвид времетраењето на администрацијата од 60 минути.

Кај овие пациенти треба да се обезбеди строго мониторирање на серумските концентрации на *vancomycin*.

Постари пациенти: кај оваа возрасна група потребно е прилагодување на дозата преку следење на серумските концентрации. Постарите пациенти се особено подложни на оштетување на нивото на слухот и треба да се подложат на испитувања на слухот при возраст над 60 години.

Може да е потребно намалување на дозата во поголем размер од очекуваното поради намалената функција на бубрежите (види Пациенти со оштетена бубрежна функција).

Пациенти со оштетена бубрежна функција: треба да се третираат со прилагодена доза во случај на бубрежно оштетување преку мониторирање на серумските концентрации заради превенција од токсични серумски нивоа.

Кај овие пациенти се препорачува почетна доза од 15 mg/kg, при што последователните дози ќе бидат адаптирани на одговорот на бубрежната функција и постигнатите плазматски концентрации.

Vancomycin не се одстранува значително кај пациенти кои подлежат на хемодијализа.

Серумските концентрации на *vancomycin* може да се одредат со употреба на микробиолошки тест, радиоимунотестови, имунотестови со флуоресцентна поларизација, флуоресцентен имунотест или течна хроматографија под висок притисок.

За повеќето пациенти со бубрежно оштетување, одредувањето на начинот на администрација може да се направи со употреба на подолната табела, доколку креатинин клиренсот се измери или соодветно пресмета. Дневната доза *vancomycin* во mg, е околу 15 пати од гломеруларниот филтрационен индекс во ml/мин (види табела подолу).

**ДОЗНА ТАБЕЛА ЗА VANCOMYCIN
КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ОШТЕТЕНА БУБРЕЖНА ФУНКЦИЈА**

<u>Креатинин клиренс</u> <u>(ml/мин)</u>	<u>Vancomycin доза</u> <u>(mg/24h)</u>
100	1545
90	1390
80	1235



70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Почетната доза не треба да биде помала од 15 mg/ml, дури и кај пациенти со слабо до умерено оштетена бубрежна функција.

Табелата не важи за функционално анефрични пациенти. Кај овие пациенти треба да се даде почетната доза од 15 mg/kg телесна тежина, за да се постигнат терапевтски серумски нивоа; потребната доза за да се одржат стабилни серумските нивоа е 1.9 mg/kg/24 часа. Бидејќи се соодветни индивидуалните дози за одржување од 250 mg до 1 g, кај пациенти со значително бубрежно оштетување е подобро да се администрира при алтернативни денови отколку на дневна база. При анурија се препорачува доза од 1 g, на секои 7 до 10 дена.

Кога е позната серумската концентрација на креатинин, за да се пресмета креатинин клиренсот може да се употреби долната формула (базирана на пол, тежина и возраст). Добиениот креатинин клиренс (ml/мин) е само приближно точен.

Мажи: $\frac{\text{Тежина (kg)} \times (140 - \text{возраст во години})}{72 \times \text{серумска концентрација на креатинин (mg/dl)}}$

Жени: 0,85 x горната вредност

Серумскиот креатинин мора да претставува константна вредност на реналната функција. Доколку е поинаку, пресметаната вредност за креатинин клиренсот не е валидна.

Вредноста ја преминува реалната состојба кај пациенти со:

- Редуцирана ренална функција поради на пример шок, тешко срцево оштетување или олигурија;
- Абнормална поврзаност помеѓу мускулната маса и вкупната телесна тежина, како на пример прекумерна дебелина или кај пациенти со црнодробна болест, отекување или асцит;
- Умор, слаба исхранетост или неактивност.

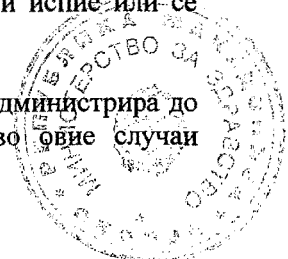
Мерење на серумските концентрации: по повеќекратни интравенски дози, пик серумските концентрации мерени 2 часа по завршена инфузија, варираат помеѓу 18 - 26 mg/l. Нивоата мерени веднаш пред почеток на следната доза треба да бидат 5-10 mg/l. Ототоксичност била поврзана со серумските нивоа на лекот од 80 – 100 mg/l, но ова ретко се забележува кога серумските нивоа се запазуваат на или под 30 mg/l.

Орална администрација:

Растворот добиен по реконституција на содржината на вијалите за парентерална администрација може исто така да се администрира орално, во специфични случаи на псеудомембранозен колитис.

Возрасни и постари лица: при третман на псеудомембранозен колитис (единствена индикација на *vancomycin* за орална употреба), вообичаената доза е 250 mg (5 ml) или 125 mg (2.5 ml), кои се разредуваат во 30 ml вода и се даваат на пациентот за да ги испие или се администрира со назогастрична туба, на секои 6 часа за време од 5 до 10 дена.

Деца: при третман на педијатриски псеудомембранозен колитис може да се администрира до 44 mg/kg во неколку администрации. Вкупната дневна доза *vancomycin* во овие случаи



вообичаено од 125 mg, се дава поделена во неколку администрации на секои 6 часа, за време од 7 до 14 дена.

За време на администрацијата може да се додаде ароматизиран раствор заради подобрување на вкусот на растворот.

4.3 Контраиндикации

Vancomycin е контраиндициран кај пациенти преосетливи кон активната супстанција, *vancomycin*.

4.4 Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

Vancomycin е многу иритирачка супстанција кон ткивото и може да предизвика некроза на местото на инјектирање кога се дава интрамускулно.

Болка на местото на инјектирање и тромбофлебитис се појавуваат кај многу пациенти кои примаат *vancomycin* и повремено се сериозни случаи. Фреквенцијата и тежината на тромбофлебитисот може да се минимизира доколку лекот се администрира во волумен од најмалку 200 ml глюкоза или натриум хлорид, и ако се ротираат местата на интравенска инјекција.

Употребата на разредени раствори, администрирани во време од најмалку 20 до 30 минути исто така се препорачуваат заради избегнување на повремени случаи на тешка хипотензија, хистаминско црвенило и макулопапуларен раш или еритематозен раш (*синдром на "Црвен човек" или синдром на "Црвен врат"*), за кои се верува дека се поврзани со брзината на инфузијата. Истовремена употреба на анестетик изгледа дека го зголемува ризикот од овие реакции.

Кај педијатриски пациенти треба да се администрираат дози од 1 g за време најмалку од 1 час. Кај предвремено родени новороденчиња и мали деца може да е соодветно да се потврди предходно саканата серумска концентрација *vancomycin*.

Кај пациенти кои примаат *vancomycin* треба да се врши редовна контрола на периферната крвна слика, функцијата на црниот дроб и бубрежната функција.

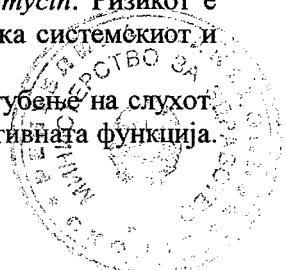
Брза болус администрација (пр. во време од неколку минути) може да биде поврзана со влошување на хипотензијата, вклучувајќи шок и ретко срцев застој. *Vancomycin* треба да се инфузира во разреден раствор при брзина помала од 10 mg/ml за да се избегнат реакциите поврзани со брзата инфузија. Прекинување на инфузијата вообичаено резултира со соодветен прекин на овие реакции.

Поради неговата токсичност и нефротоксичност, *vancomycin* треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со бубрежна инсуфициенција. Ризикот од токсичност се зголемува со високи концентрации во крв и при продолжена терапија. Затоа, нивоата во крв треба да се мониторираат и дозата да се прилагоди, доколку е потребна употребата на *vancomycin* кај овој тип на пациенти.

Истовремена и последователна употреба на нефротоксични лекови бара внимателно мониторирање и истите треба да се избегнуваат секогаш кога е возможно.

Кај некои пациенти со инфламаторни проблеми на интестиналната мукоза, може да се појави системска абсорпција на орално дадениот *vancomycin*, така да постои поголем ризик од развој на несакани реакции поврзани со парентералната администрација на *vancomycin*. Ризикот е поголем кај пациенти со бубрежно оштетување. Важно е да се забележи дека системиот и ренален клиренс е понизок кај постари пациенти.

Vancomycin треба да се избегнува кога е можно кај пациенти со предходно губење на слухот. Се препорачува пациенти над 60 години да направат сериски тестови за аудитивната функција.



Ако лекот се употребува, важно е да се прилагоди дозата со мониторирање на концентрацијата на лекот во крв. Глувоста може да му предходи на тинитусот. Постарите пациенти се поосетливи на аудитивно оштетување. Искуството со останати антибиотици сугерира дека глувоста може да биде прогресивна и покрај прекин на третманот.

Vancomycin може да ја зголеми миокардијалната депресија предизвикана со анестезија. За време на анестезијата, дозите треба да бидат добро разредени и администрирани многу полека со внимателно кардијално мониторирање. Треба да се избегнуваат промени во позицијата додека не се заврши инфузијата заради подобро постурално уредување.

Продолжена употреба на *vancomycin* може да резултира со зголемен раст на неосетливи микроорганизми. Есенцијално е внимателно следење на пациентот. Ако се појави супер инфекција за време или по терапијата, треба да се превземат соодветни мерки. Во ретки случаи биле пријавени псевдомембранозен колитис, поради *C. Difficile*, кој се развива кај пациенти кои примале интравенски *vancomycin*.

4.5 Интеракции со останати медицински производи и други форми на интеракции

Истовремена администрација на *vancomycin* и анестетици била поврзана со еритема, хистаминско црвенило и анафилактични реакции.

Истовремена употреба на невротоксични или нефротоксични лекови како што е *amphotericin B*, *streptomycin*, *neomicin*, *gentamicin*, *kanamycin*, *amikacin*, *tobramycin*, *viomicin*, *bacitracin*, *polymixin B*, *colistin* и *cisplatin*, бара внимателно мониторирање.

Ототоксичноста се влошува при внесување на диуретици како што се *furosemide* и *eta-crinic acid*.

Cholestiramine покажал поврзаност со *vancomycin in vitro*. Во случаи на поврзаност на *vancomycin* со *cholestiramine* орално, администрацијата на овие два лека треба да се врши при интервал од неколку часа.

4.6 Бременост и лактација

Не постојат доволен број извештаи поврзани со употребата на *vancomycin* кај бремени жени. *Vancomicina PharmaSwiss* не треба да се употребува за време на бременост освен ако не е навистина потребно.

Vancomycin се излучува во мајчиното млеко и не се познати неговите ефекти кај новороденчиња, така да администрацијата не се препорачува за време на доење, освен ако не е крајно потребно.

4.7 Ефекти на способноста за возење и управување со машини

Нема.

4.8 Несакани ефекти

Во секоја групација на фреквенцијата, несаканите ефекти се презентирани по опаѓачка сериозност.

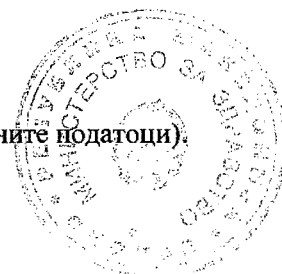
Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Невообичаени ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Многу ретки ($< 1/10000$), непознато (не може да се одреди од достапните податоци).



Пореметувања на срцето:

Невообичаени: хипотензија, палпитации, притисок *sub-sternum*, флебитис.

Многу ретки: васкулитис, тахикардија (овие ефекти се поради пребрзата администрација или недоволно разредување на лекот).

Пореметувања на крвта и лимфниот систем:

Чести: неутропенија, вообичаено по една до неколку недели по интравенскиот третман или по аплицирање на вкупна доза повеќе од 25 g. Изгледа дека неутропенијата е иреверзибилна кога ќе се прекине третманот со *vancomycin*.

Невообичаени: тромбоцитопенија.

Многу ретки: иреверзибилна агранулоцитоза (помалку од 500 гранулоцити на mm^3), еозинофилија.

Пореметувања на очите:

Многу ретки: тешко воспаление или некроза на корнеата, но само по исклучителна администрација на *vancomycin* со субконјуктивална инјекција заради третман на чиреви на корнеата од бактериско потекло.

Пореметувања на ушите и лабиринтот:

Чести: почесто се појавува перманентна глувост кај пациенти кои предходно имале оштетувања на слухот или бубрежно оштетување.

Невообичаени: глувоста може да го придружува тинитусот. Постојат пријави на иреверзибилна глувост кај нормални пациенти.

Многу ретки: вертиго и вртоглавица.

Гастроинтестинални пореметувања:

Чести: орално даден лекот нема многу убав вкус. Кај пациенти со леукемија, оралното дозирање вообичаено е поврзано со наузеа, дијареа и повремено повраќање.

Бубрежни и уринарни пореметувања:

Невообичаени: повремено се јавува минливо зголемување на уреа и glandуларни цисти. Кога функцијата на бубрезите е нормална и при терапевтски серумски нивоа, нефротоксичност се јавува ретко.

Пореметувања на кожата и поткожното ткиво:

Чести: по премногу брза администрација, се јавува чешање на местото на инјектирање, црвенило кое се шири, еритематозен макуларен раш со интензивно чешање на лицето, вратот и горниот дел на градниот кош.

Многу ретки: може да се јави иритација и некроза на ткивото при истекување на местото на интравенска администрација. *Vancomycin* бил поврзан со случаи на ерупција, раш, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, *Stevens-Johnson*-ов синдром, токсична епидермална некроза и линеарна IgA дерматоза. Ако постои сомневање од пореметувања од типот на точки, третманот треба да се прекине и да се направи дерматолошка евалуација.

Пореметувања на имуниот систем:

Многу чести: може да се појави зголемување на производството на хистамин со пројавување на грозница, наузеа, чешање, макуларен раш, треска поврзана со грозница, дури и при нормални дози вообичаено по брза администрација.

Чести: анафилактични реакции.

Општи: употребата на *vancomycin* може да резултира со зголемен раст на неосетливи микроорганизми, давајќи им шанса на нови бактериски или габични инфекции. Може да се јават болки и мускулни грчеви во градниот кош и грбот.



4.9 Предозирање

Се препорачуваат супортивни мерки заради одржување на гломеруларната филтрација. *vancomycin* многу малку се одстранува од крвта преку хемодијализа и перитонеална дијализа. Хемоперфузијата со резин Amberlite XAD-4 се покажало дека има ограничени предности.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: 1.1.11. – Антиинфективи за системска употреба – Останати антибактерициди

АТЦ класификација: J01XA01

Vancomycin е биолошка суспензија, опишана како трицикличен гликопептиден антибиотик, добиен од култури на *Nocardia orientalis* (*Streptomyces orientalis*).

Структурно не е поврзан со останатите антибиотици и е претставен како хидрохлорид за инфузијска администрација. Генерално не се абсорбира од гастроинтестиналниот тракт, но како и да е може да се администрира орално како воден раствор заради третман на псевдомембранозен колитис.

Vancomycin е бактерициден антибиотик и се смета дека се врзува за бактерискиот клеточен сид предизвикувајќи блокада на гликопептидната полимеризација. Овој ефект веднаш ја инхибира синтезата на клеточниот сид и предизвикува секундарно оштетување на ниво на цитоплазматската мембрана. Овој лек е активен врз многу микроорганизми, грам позитивни вклучувајќи *Staphylococci*, *Streptococci* бета-хемолитична група А, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium* и *Clostridium species*. Нема клиничка ефикасност за грам негативни бактерии, фунги или квасници.

5.2 Фармакокинетски особини

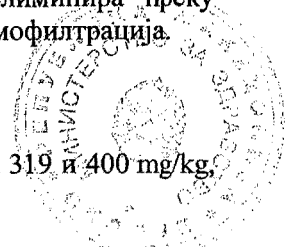
Абсорпција: *vancomycin* нема значителна абсорпција преку гастроинтестиналниот тракт. Пријавените податоци сугерираат дека кај пациенти со колитис, ентеричната или орална администрација на *vancomycin* може да резултира со клинички значајни серумски концентрации. По интравенска администрација од 500 mg *vancomycin*, биле пријавени серумски концентрации од 5 – 14 µg/ml. Серумските концентрации се повисоки кај пациенти со бубрежно оштетување, што резултира со можност од појава на токсични концентрации.

Дистрибуција: *vancomycin* се дистрибуира низ ткивата и брзо се проширува во перикардијалната и плеврална шуплина, низ асцити и синовијалната течност. Ако се воспалени мозочните обвивки, може да се појават ниски концентрации на мозочната течност (LCR). *Vancomycin* преминува преку плацентата. При серумски концентрации од 10 – 100 µg/ml, се врзува за протеини од 50 - 60%.

Елиминација: серумскиот елиминационен полуживот на *vancomycin* кај возрасни со нормална бубрежна функција е 4 – 6 часа, со тенденција на зголемување кај пациенти со бубрежно оштетување. Администриран парентерално, *vancomycin* се излачува главно со гломеруларна филтрација. Повеќе од 80% од дозата се екскретира за време од 24 часа. Орално администрираните дози се екскретираат со фецесот. Лекот слабо се елиминира преку хемодијализа или перитонеална дијализа затоа пак повеќе се елиминира со хемофилтрација.

5.3 Предклинички податоци

Вредноста DL_{50} за *vancomycin* по интравенски пат, кај стаорци и глвци била 319 и 400 mg/kg, последователно.



Не се направени студии за животинска репродукција со овој лек и не се знае дали може да влијае на репродуктивниот капацитет. Конвенционална тератолошка студија изведена кај женски стаорци не покажала тератоген ефект како и идентичната студија изведена кај женски зајаци. Кај овие животни целен орган за испитување на токсичноста бил бубрегот.

Vancomycin бил изучуван во неколку класични тестови, *in vitro* и *in vivo*, заради одредување на мутагенетскиот потенцијал што вклучувало и верификација на неспецифично ДНК оштетување, мутации, хромозомско оштетување и губење. Лекот не демонстрирал генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

6.1. Листа на ексципиенси

Вода за инјекции (одстранета за време на процесот на лиофилизација и употребена потоа за реконституција).

6.2 Инкомпатибилитет

Растворот *vancomycin* има ниска рН вредност што може да предизвика хемиска и физичка нестабилност кога се меша со останати состојки. Мешавината со алкални раствори треба да се избегнува.

Vancomycin хемиски е некомпатибилен со *dexamethasone phosphate*, *sodium heparin*, *sodium metacillin*, *sodium phenobarbitone* и *sodium bicarbonate*.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Посебни услови за чување

Да се чува под 25°C. Да се заштити од светлина.

Реконституираните раствори може исто така да се чуваат во фрижидер, на температура помеѓу 2–8°C за време од 48 часа, како и да е од микробиолошки аспект, производот треба да се употреби веднаш; ако не се употреби веднаш, начинот на чување и условите пред употреба се одговорност на оној кој го употребува (види во делот 6.6).

Растворите се разредуваат со 5% раствор на глюкоза или 0.9% раствор на натриум хлорид. Треба веднаш да се употребат.

6.5 Природа и состав на надворешното пакување

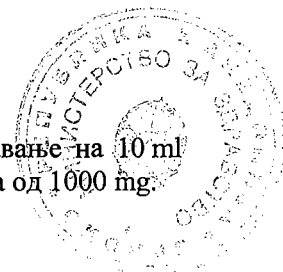
Примарно пакување: безбојна стаклена вијала тип I, со 10 или 20 ml, со гумен затварач и алуминиумска капсула, со пластичен *flip-off*.

Секундарно пакување: картонска кутија.

6.6 Посебни услови за ракување/исфрлање на неупотребена количина

Реконституција и стабилност:

При употреба *vancomycin* стерилизираниот прашок се реконституира со додавање на 10 ml вода за инјекции кон вијалата од 500 mg, или 20 ml вода за инјекции кон вијалата од 1000 mg.



Вијалите реконституирани на овој начин даваат раствор со концентрација од 50 mg/ml. ПОТРЕБНО Е ПОНАТАМОШНО РАЗРЕДУВАЊЕ, пред администрација.

Интравенска администрација: реконституираните раствори кои содржат 500 mg *vancomycin* мораат да се разредат во најмалку 100 ml адекватен растворувач. Реконституираните раствори кои содржат 1000 mg *vancomycin* мораат да се разредат во најмалку 200 ml адекватен растворувач (5% глюкоза или 0.9% натриум хлорид). Растворите разредени на овој начин даваат раствор со концентрација од 5 mg/ml.

Добиената потребна доза треба да се администрира преку интравенска инфузија за време од најмалку 60 минути.

Орална администрација: реконституираните раствори кои содржат 500 mg и 1000 mg *vancomycin* можат да се разредат во 30 ml вода и да му се дадат на пациентот да ги испие или да се администрира преку назогастрична туба.

Лекот пред инфузија треба визуелно да се испита заради присуство на честички и промени на бојата пред администрација, секогаш кога растворот или контејнерот го дозволуваат тоа.

Со неупотребената количина производ треба да се постапи согласно локалните прописи.

7. СОПСТВЕНИК НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

PharmaSwiss
ул. Лондонска 19/3/6
1000, Скопје
Македонија

Tel.: +389 2 3094 945
Fax: +389 2 3077 041
E-mail: office@pharmaswiss.com.mk

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА/ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈА

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2009

