

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

ОСТАРЛЕХ 500 IE / ОКТАПЛЕКС 500 IE, прашок и растворувач за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Октаплекс претставува прашок и растворувач за раствор за инфузија кој содржи хуман протромбин комплекс. Октаплекс содржи:

Име на состојката	Октаплекс Количество по ампула (IE)	Октаплекс Количество по реконституција со 20ml вода за инјекции (IE/ml)
<i>Активна супстанца</i>		
Хуман коагулациски фактор II	280 – 760	14 – 38
Хуман коагулациски фактор VII	180 – 480	9 – 24
Хуман коагулациски фактор IX	500	25
Хуман коагулациски фактор X	360 – 600	18 – 30
<i>Останати активни супстанции</i>		
Протеин C	260 – 620	13 – 31
Протеин S	240 – 640	12 – 32

Вкупната содржина на протеин по ампула е 260 – 820 mg. Специфичната активност на лекот е ≥ 0.6 IE/mg протеини, изразени како активност на фактор IX.

Експципиеси за кои е познато дека имаат препознатливо дејство или ефект: натриум (75-125 mg по ампула), хепарин (100 – 250 IE) по ампула, што одговараат на 0,2 – 0,5 IE/IE Фактор IX)

За целосна листа на експципиенси, видете под точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

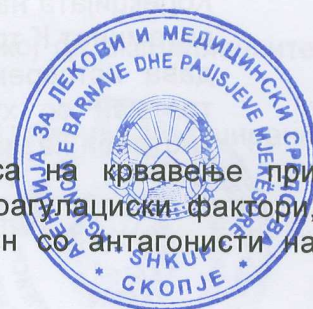
Прашок и растворувач за раствор за инфузија.
Прашокот е со синкаво-бела боја.

Растворувачот е бистра и безбојна течност.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

- Третман на крвање и периперативна профилакса на крвање при стекната дефициенција на протромбин комплекс на коагулациски фактори, како што е дефициенцијата предизвикана од третман со антагонисти на



витамином К или во случај на предозираност со антагонисти на витаминот К, кога е потребна брза корекција на дефиценцијата.

- Третман на крвање и периперативна профилакса на вродена дефиценција на витамин К зависни коагулациски фактори II и X кога нема на располагање прочистен специфичен коагулациски фактор.

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Во продолжение дадени се општи упатства за дозирање. Третманот треба да се отпочне под супервизија на лекар со искуство во третирањето на пореметувања на коагулацијата. Дозирањето и траењето на заменската терапија зависи од сериозноста на пореметувањето, од локацијата и количината на крвање и од клиничката состојба на пациентот.

Количината и фреквенцијата на инфузиите треба да биде пресметана на индивидуална база за секој пациент. Дозните интервали мора да се адаптираат на различните циркулирачки полу-животи на различните фактори на коагулација во протромбинскиот комплекс (видете под 5.2). Индивидуалните дозни режими може да бидат одредени само врз база на редовните детерминации на индивидуалните плазмени нивоа на факторите на коагулација кои се од интерес, или врз база на глобалните тестови на нивоата на протромбинскиот комплекс (протромбинско време, ИНР) и константниот мониторинг на клиничката состојба на пациентот.

Во услови на крупен хируршки зафат, прецизниот мониторинг на заменската терапија преку коагулациските студии е есенцијално (студиите на специфичните коагулациски фактори и/или нивоата на глобалните тестови на протромбинскиот комплекс)

Крвање и периперативна профилакса на крвање во текот на третман со антагонисти на витаминот К

Дозата ќе зависи од INR пред третманот и таргетируваниот INR. Во следната табела дадени се приближните дози (ml/kg телесна тежина од реконституираниот раствор) потребни за нормализација на INR ($\leq 1,2$ во 1 час) при различни иницијални INR нивоа.

Иницијален INR	2 – 2,5	2,5 – 3	3 – 3,5	> 3,5
Приближна доза* (ml Октаплекс/kg телесна тежина)	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	> 1,9

*Единечната доза не треба да надмине 3000 ИЕ (120ml Октаплекс)

Корекцијата на нарушувањето на хемостаза предизвикано од антагонистите на витаминот К трае приближно 6-8 часа. Ефектите од витаминот К, доколку тој се дава истовремено, се постигнуваат обично за 4-6 часа. Така, повторниот третман со хуман протромбин комплекс вообичаено не е неопходен при употреба на витаминот К.



Поради тоа што овие препораки се емпириски и опоравувањето и времетраењето на ефектот може да варираат, мониторингот на INR во текот на третманот е задолжителен.

Крвање и периперативна профилакса на вродена дефициенција на витамин К зависни коагулациски фактори II и X кога нема расположив прочистен специфичен коагулациски фактор

Пресметаната потребна доза се базира на емпирискиот заклучок дека приближно 1ИЕ од факторот II или X по kg телесна тежина ја зголемува активноста на плазмениот фактор II или X за 0,02 и 0,017 ИЕ/ml, респективно.

Дозата на специфичниот фактор кој се употребува, се изразува во Интернационални Единици (ИЕ), кои се поврзани со тековниот WHO стандард за секој фактор. Активноста на специфичниот фактор во плазмата се изразува или во проценти (во однос на нормалната плазма) или во Интернационални Единици (во однос на интернационалниот стандард за специфичниот коагулациски фактор).

Една Интернационална Единица (ИЕ) активност на коагулацискиот фактор е еквивалентна на количеството во 1 ml нормална хумана плазма.

На пример, пресметката на потребната доза на факторот X се базира на емпирискиот заклучок дека 1 Интернационална Единица (ИЕ) од факторот X на kg телесна тежина ја зголемува активноста на плазмениот фактор X за 0,017 ИЕ/ml. Потребната доза се одредува со употреба на следната формула:

Потребни единици = телесна тежина (kg) x саканото зголемување на факторот X (ИЕ/ml) x 60

каде што 60 (ml/kg) е реципрочна вредност на проценетото опоравување.

Потребна доза на факторот II:

Потребни единици = телесна тежина (kg) x саканото зголемување на факторот II (ИЕ/ml) x 50

Доколку индивидуалното опоравување е познато, таа вредност треба да се употреби за пресметка.

Начин на употреба

Реконституирајте го растворот како што е опишано во 6.6. Октаплекс се употребува интравенски. Инфузијата треба да отпочне со брзина од 1 ml во минута, следено од 2-3 ml во минута, со употреба на асептична техника.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Пречувствителност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1..
- Позната алергија на хепарин или историја на тромбоцитопенија индуцирана од хепарин.
- Лица кои имаат IgA дефицит со познати антитела против IgA.



4.4. ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Треба да се побара совет од специјалист со искуство во управувањето на нарушувањата на коагулацијата.

Кај пациенти со стекната дефициенција на витамин К зависните фактори на коагулација (на пр. дефициенција индуцирана од третман со антагонисти на витаминот К), Октаплекс треба да се употребува само кога е неопходна брза корекција на нивоата на протромбин комплексот, како што е масивно крвање или итна операција. Во други случаи, намалувањето на дозата на антагонистите на витаминот К и/или употребата на витаминот К обично е доволно.

Пациентите кои примаат антагонисти на витамин К може да имаат латентна хиперкоагулабилна состојба и инфузијата од протромбин комплекс концентратот може да ја влоши.

Доколку дојде до алергиски или анафилактичен тип на реакција, инфузијата треба да биде прекината веднаш. Во случај на шок, треба да се примени стандардниот медицински третман за шок.

Стандардните мерки за превенција од инфекции кои произлегуваат од употребата на медицински препарати произведени од хумана крв или плазма, вклучуваат селекција на крводарители, скрининг на индивидуалните донации и залихите на плазма за специфичните маркери на инфекции и вклучување на ефикасни производствени чекори за инактивација/отстранување на вирусите

И покрај тоа, кога се употребуваат лекови произведени од хумана крв или плазма, можноста од пренесување на инфекциските агенси не може сосема да се исклучи. Ова исто така се однесува на непознати вируси, вируси кои се појавуваат и останати патогени.

Превземените мерки се сметаат за ефикасни за капсулираните вируси како HIV, HBV и HCV. Превземените мерки може да бидат со ограничена вредност против одредени некапсулирани вируси, како хепатитис А вирус (HAV) и парвовирусот B19. Инфекциите со парвовирусот B19 може да бидат сериозни за бремените жени (фетални инфекции) и кај индивидуи со имунодефициенција или зголемена еритропоеза (пр. хемолитичка анемија).

Кај пациентите кои редовно/повторно примаат протромбин комплекс плазмени деривати, се препорачува соодветна вакцинација (хепатитис А и В).

Силно се препорачува секогаш кога се дава Октаплекс, да се забележат името и бројот на серијата на лекот, со цел да се направи релација меѓу пациентот и серијата на лекот.

Постои ризик од тромбоза или дисеминирана интравенска коагулација кога пациентите било со вродена или стекната дефициенција се третираат со хуман протромбин комплекс, особено со повторливи дози. Пациентите третирани со хуман протромбин комплекс треба да се следат за појава на симптоми на интравенска коагулација или тромбоза. Поради ризикот од тромбоемболични компликации потребен е внимателен мониторинг кога се употребува хуман протромбин комплекс кај пациенти со историја на коронарно-срцево заболување, заболување на црниот дроб, кај пациенти пред или

постоперативно, кај новороденчиња, или кај пациенти со ризик од тромбоемболични настани или дисеминирана интравенска коагулација. Во секоја од овие ситуации, потенцијалниот бенефит на третманот треба да се измери во однос на ризикот од овие компликации.

Нема расположиви податоци во врска со употребата на Октаплекс во случаи на потенцијално крвање кое се должи на дефициенција на витаминот К кај новороденчиња.

Октаплекс содржи 75-125 mg натриум по ампула. Ова треба да го имаат на ум пациенти на натриум-контролирана диета.

Кај вродената дефициенција на витамин К зависните фактори, треба да се употребува специфичен производ од коагулациски фактор доколку е расположив.

4.5. ИНТЕРАКЦИЈА СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Хуман протромбин комплекс лековите го неутрализираат ефектот на третманот со антагонисти на витаминот К. Не се познати интеракции со други лекови.

Пречки со биолошки тестови:

Кога се прави тест за згрутчување кои се сензитивни на хепарин кај пациентите кои добиваат високи дози на хуман протромбин комплексот, хепаринот како состојка на употребениот лек, мора да се земе во предвид.

4.6. Бременост и лактација

Безбедноста од употребата на хуманиот протромбин комплекс кај луѓе во текот на бременоста и во периодот на лактацијата не е установена.

Студиите со животни не се соодветни за да се процени безбедноста во поглед на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, раѓањето или постнаталниот развој. Поради тоа, хуманиот протромбин комплекс може да се употребува во период на бременост или доење само доколку е тоа јасно индицирано.

4.7. ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕТО СО МОТОРНИ ВОЗИЛА ИЛИ МАШИНИ

Не се спроведени студии за влијанието врз способноста за управување со моторни возила и машини.

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Сумарен безбедносен профил:

Заменската терапија во ретки случаи може да доведе до формирање на циркулирачки антитела, инхибирајќи еден или повеќе од факторите од хуманиот протромбински комплекс. Доколку дојде до создавање на вакви инхибитори, состојбата ќе се манифестира како лош клинички одговор.

Алергиски или анафилактички типови на реакции, вклучително и тешки анафилактички реакции може да се појават во ретки случаи ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$).

Зголемување на телесната температура е забележано во ретки случаи ($< 1/10.000$).

По употребата на хуманиот протромбин комплекс, постои ризик од тромбоемболични епизоди (види под 4.4).

Табелирана листа на несакани дејства на Октаплекс

Подолу презентираната табела е во согласност со MedDRA системската класификација на органи. Фреквенциите се базираат на податоци од клинички испитувања, според следната конвенција: многу чести ($\geq 1 / 10$); чести ($\geq 1 / 100$ до $< 1/10$); повремени ($\geq 1 / 1.000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1 / 10.000$ до $< 1 / 1.000$); многу ретки ($< 1 / 10.000$) или не е познато (не може да се процени од достапните податоци).

<u>MedDRA системската класификација на органи.</u>	<u>Несакано дејство</u>	<u>Фреквенција</u>
<u>Психијатриски нарушувања</u>	<u>Анксиозност</u>	<u>Повремени</u>
<u>Васкулаторни нарушувања</u>	<u>Длабока венска тромбоза</u> <u>Тромбоза</u> <u>Хипертензија</u>	<u>Чести</u> <u>Повремени</u> <u>Повремени</u>
<u>Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања</u>	<u>Пулмонарна емболија</u> <u>Бронхоспазам</u> <u>Хемоптиза</u> <u>Епистакса</u>	<u>Повремени</u> <u>Повремени</u> <u>Повремени</u> <u>Повремени</u>
<u>Општи нарушувања и состојби на местото на апликација</u>	<u>Горење на местото на инјектирање</u>	<u>Повремени</u>
<u>Испитувања</u>	<u>Повишен Д-димер на фибринот</u> <u>Повишен крвен тромбин</u> <u>Абнормална функција на хепарот</u>	<u>Повремени</u> <u>Повремени</u> <u>Повремени</u>
<u>Повреди, труења и процедурални компликации</u>	<u>Тромбоза предизвикана од медицински помагала</u>	<u>Повремени</u>

Следните несакани дејства се забележани по пост-маркетиншката употреба на Октаплекс. Со оглед на фактот што пријавувањето на несаканите дејства во пост-маркетиншкиот период е доброволно, а доаѓа од популација со непозната големина, не е возможно да се направи издржана проценка на фреквенцијата на овие дејства.

Нарушувања на имунолошкиот систем



Анафилактички шок, хиперсензитивност
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>
Тремор
<i>Срцеви нарушувања</i>
Срцев удар, тахикардија
<i>Васкуларни нарушувања</i>
Циркулаторен колапс, хипотензија
<i>Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања</i>
Диспнеа, респираторна инсуфициенција
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>
Гадење
<i>Нарушувања на кожата и поткожните ткива</i>
Уртикариа, осип
<i>Општи нарушувања и состојби на местото на апликација</i>
Морници

Октаплекс содржи хепарин. Поради тоа, во ретки случаи може да се забележи ненадејна, алергиски индуцирана редукција на бројот на тромбоцитите под 100.000/ μ l или 50% од почетното ниво (тромбоцитопенија, тип 2). Кај пациентите без претходна хиперсензитивност на хепарин, ова намалување на нивото на тромбоцитите може да се појави 6-14 дена по отпочнувањето на третманот. Кај пациентите со претходна хиперсензитивност на хепарин, ова намалување може да се случи во рамките на неколку часа. Третманот со Октаплекс мора да биде прекинат веднаш кај пациентите кои ќе развијат ваква алергиска реакција. Овие пациенти во иднина не смеат да употребуваат лекови кои содржат хепарин.

За безбедност во однос на преносливите агенси, види 4.4.

Педијатриска популација

Нема достапни податоци за употребата на Октаплекс кај педијатриска популација.

Известување за сомнителни несакани дејства

Важно е да се пријават сомнителни несакани дејства по одобрувањето на лекот. Овозможува континуирано следење на билансот на корист / ризик на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем за известување. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



4.9. Предозирање

Употребата на високи дози на лекови од хуман протромбин комплексот со поврзува со појава на инфаркт на миокардот, дисеминирана интравенска коагулација, венска тромбоза и пулмонарна емболија. Оттаму, во случај на предозирање, ризикот од развивање на тромбоемболични компликации или дисеминирана интравенска коагулација, е зголемен.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антихеморагик, фактори на коагулација IX, II, VII и X во комбинација

АТС код: B02BD01

Факторите на коагулација II, VII, IX и X, кои се синтетизираат во црниот дроб, со помош на витаминот K, познати се под заедничко име Протромбин Комплекс.

Факторот VII е зимогенот на активниот серински протеаза фактор VIIa со кој надворешната патека на коагулација на крвта е иницирана. Ткивниот фактор-фактор VIIa комплексот ги активира коагулациските фактори X и IX, со што се формираат факторите IXa и Xa. Со понатамошната активација на коагулациската каскада се активира протромбинот (факторот II) и се трансформира во тромбин. Со активноста на тромбинот, фибриногенот се конвертира во фибрин, што резултира во формирање на згрутчувања. Нормалното формирање на тромбинот е исто така од витално значење за функцијата на тромбоцитите како дел од примарната хемостаза.

Изолирана сериозна дефициенција на факторот VII води кон редуцирана формација на тромбин и тенденција кон крварења поради нарушената формација на фибрин и нарушената примарна хомеостаза. Изолираната дефициенција на факторот IX е една од класичните хемофилии (хемофилија Б). Изолираната дефициенција на факторот II или факторот X е многу ретка, но во посериозна форма тие предизвикуваат тенденција кон крвање слична на онаа видена кај класичната хемофилија.

Стектната дефициенција на витамин K зависните фактори на коагулација се појавува во тек на третманот со антагонистите на витаминот K. Доколку дефициенцијата стане сериозна, таа резултира со сериозна тенденција кон крвање која се карактеризира поскоро со ретроперитонеални или церебрални крварења, отколку со мускулни или зглобни хеморагии. Сериозната хепатална инсуфициенција исто така резултира во значително редуцирано ниво на витамин K зависните коагулациски фактори и клиничката тенденција кон крвање, која е често комплексна благодарение на симултаната продолжена ниска васкуларна коагулација, ниското ниво на тромбоцити, дефициенција на коагулациски инхибитори и нарушената фибринолиза.

Администрацијата на хуманиот протромбин комплекс обезбедува зголемување на плазмените нивоа на витамин K зависните фактори на коагулација и може

привремено да го корегира коагулацискиот дефект кај пациентот со дефициенција на еден или неколку од овие фактори.

5.2. Фармакокинетски својства

Рамките на плазменото полувреме на елиминација се:

Коагулациски фактор	Полувреме на елиминација
Фактор II	48 – 60 часа
Фактор VII	1,5 – 6 часа
Фактор IX	20 – 24 часа
Фактор X	24 – 48 часа

Октаплекс се употребува интравенски и поради тоа е веднаш расположив во организмот

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Надвор од податоците кои се веќе наведени во останатите секции на Збирнниот извештај за особините а лекот, не постојат други предклинички податоци кои се сметаат за релевантни за клиничката безбедност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Прашок:

Хепарин 0,2 – 0,5 ИЕ/ИЕ

Три-натриум цитрат дихидрат

Растворувач:

Вода за инјекции.

6.2. Инкомпатибилности

Овој лек не треба да се меша со други лекови.

6.3. Рок на употреба

3 години.

Хемиската и физичката стабилност во употреба се докажани до 8 часа на + 25 ° С.

Од микробиолошка гледна точка, освен ако методот на отворање / реконституција не го исклучува ризикот од микробна контаминација, производот треба веднаш да се употреби. Ако не се користи веднаш, времето и условите за чување во употреба се одговорност на корисникот

6.4. Начин на чување

Да не се чува на температура над 25°C.

Да не се замрзнува.

Да се чува во оригиналното надворешно пакување поради заштита од светлост.

За условите за складирање по реконституција на лекот, погледнете во точка 6.3.



6.5. Пакување

Едно пакување Октаплекс содржи:

- Прашок во ампула (стакло тип I) со стопер (халобутил гума) и флип-оф капаче (алуминиумско).
- 20 ml вода за инјекции во ампула (стакло тип II) со стопер (халобутил гума) и флип-оф капаче (алуминиумско)
- 1 трасфер сет (1 игла со два краја и една филтер игла)
- 1 шприц за еднократна употреба
- 1 сет за инфузија
- 2 алкохолни туфери

6.6. Инструкции за употреба, манипулација и отстранување

Ве молиме прочитајте ги сите инструкции и следете ги внимателно!

Асептичната техника мора да биде испочитувана во текот на процедурата објаснета подолу!

Лекот се раствора бргу на собна температура.

Растворот треба да е бистар и благо опалесцентен. Не употребувајте раствор кој е заматен или има талог. Растворениот лек мора да се провери визуелно за присуство на честици и дисколорација пред да се употреби.

Лекот треба да се употреби веднаш по растварањето.

Неискористениот дел од лекот или отпадниот материјал треба да се отстрани според важечките прописи.

Инструкции за реконституција:

1. Доколку е тоа потребно, оставете го растворувачот (водата за инјекции) и прашокот во затворените ампули да достигне собна температура. Оваа температура треба да се одржува во текот на реконституцијата.
2. Отстранете ги капачињата од ампулите со прашокот и растворувачот и исчистете ги гумениите стопери со алкохолниот туфер.
3. Отстранете го заштитниот затварач од кратката страна на двостраната игла, притоа внимавајќи да не го допрете откриениот крај на иглата.

Потоа перфорирајте го центарот на гумениот стопер од ампулата со водата, држејќи ја иглата вертикално.

Со цел комплетно да ја извлечете течноста од ампулата со водата, иглата треба така да ја боцнете во гумениот стопер да таа само ја пробие гумата и е видлива во ампулата.

4. Отстранете го заштитниот затварач од долгата страна на двостраната игла, притоа внимавајќи да не го допрете откриениот крај на иглата.

Држете ја ампулата со водата наопаку над исправената ампула со прашокот и брзо перфорирајте го центарот на гумениот стопер од ампулата со прашокот со иглата. Вакумот во ампулата со прашокот ќе ја повлече водата внатре.



5. Отстранете ја двостраната игла со ампулата со водата од ампулата со прашокот, потоа полека ротирајте ја ампулата со прашокот додека тој целосно не се раствори. Октаплекс брзо се раствора на собна температура, во безбоен до благо синкав раствор.

Доколку прашокот не се раствори комплетно или се формираат агрегати, не го употребувајте растворот.

Инструкции за инфузија:

Како мерка на претпазливост, треба да му се измери пулсот на пациентот пред и во текот на инфузијата. Доколку дојде до значително забрзување на пулсот, треба да се намали брзината на инфузијата или таа да биде прекината.

1. Откако прашокот ќе се раствори на начинот опишан погоре, отстранете ја заштитната обвивка од филтер иглата и перфорирате го гумениот стопер на ампулата со прашокот.
2. Отстранете го капачето од филтер иглата и закачете шприц од 20 ml.
3. Превртете ја ампулата со закачениот шприц наопаку и повлечете го растворот во шприцот.
4. Дезинфицирајте го местото каде што планирате да ја дадете инфузијата со алкохолен брисач.
5. По отстранувањето на филтерот, инјектирајте го растворот интравенски, со мала брзина: во почетокот 1 ml во минута и не побрзо од 2 – 3 ml во минута. Филтер иглата е само за еднократна употреба. Секогаш употребувајте филтер игла за извлекување на растворот во шприцот. Во шприцот не смее да навлезе крв, поради ризикот од формирање фибрински згрутчувања.

7. **ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
СЕПТИМА ДООЕЛ
Ул. Христо Татарчев 13 бр.9
1000 Скопје, Р. Македонија
8. **БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
9. **ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА / ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕТО**
10. **ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
АВГУСТ 2019

