

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Twinrix® Adult, 720 El.j./mL + 20 mikrograma/mL, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: vakcina protiv hepatitisa A (inaktivisana) i hepatitisa B (rekombinantna, adsorbovana)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (1mL) sadrži:

720 Elisa jedinica hepatitisa A, virusa (inaktivisan)^{1,2}

20 mikrograma hepatitisa B površinskog antigena (HBsAg)^{3,4}

¹ Proizveden na humanim diploidnim (MRC-5) ćelijama

² Adsorbovan na aluminijum-hidroksid, hidrirani; Ukupno: 0,05 mg Al³⁺

³ Proizveden na ćelijama kvasnica (*Saccharomyces cerevisiae*) tehnologijom rekombinantne DNK

⁴ Adsorbovan na aluminijum-fosfat; Ukupno: 0,40 mg Al³⁺

Vakcina Twinrix Adult može sadržati neomicin u tragovima, koji se koristi u toku procesa proizvodnje (videti odeljak 4.3).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Opalescentna suspenzija koja se nakon mućkanja lako resuspenduje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vakcina Twinrix Adult indikovana je za primenu kod odraslih osoba i adolescenata uzrasta 16 godina i starijih bez odgovarajućeg imuniteta, kod kojih postoji rizik od infekcije i virusom hepatitisa A i virusom hepatisa B.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

- Doze

Doza od 1mL indikovana je za primenu kod odraslih osoba i adolescenata uzrasta 16 godina i starijih.

- Šema primarne imunizacije

Standardna šema primarne imunizacije vakcinom Twinrix Adult sastoji se od primene tri doze vakcine: primena prve doze - izabranog dana, primena druge doze - mesec dana nakon primene prve doze i primena treće doze - šest meseci nakon primene prve doze.

U izuzetnim slučajevima kod odraslih osoba, kada se očekuje putovanje u periodu unutar jednog ili više meseci nakon već započete vakcinacije i kada nema dovoljno vremena da se kompletira standardna šema u

nultom, prvom i šestom mesecu, može se koristiti šema sa tri intramuskularne injekcije koje se primenjuju nultog, sedmog i dvadesetprvog dana. Ukoliko se koristi navedena šema imunizacije, preporučuje se primena četvrte doze 12 meseci nakon primene prve doze.

Potrebno je pridržavati se preporučene šeme vakcinacije. Jednom započeta, primarna vakcinacija, treba se završiti primenom iste vakcine.

- Buster doza

Podaci o dugotrajnom prisustvu antitela nakon vakcinacije vakcinom Twinrix Adult raspoloživi su za period do 15. godine nakon vakcinacije. Titar anti-HBs i anti-HAV antitela, dobijen posle primarne vakcinacije kombinovanom vakcinom, u rasponu je titra anti-HBs i anti-HAV antitela dobijenog posle vakcinacije monovalentnim vakcinama. Kinetika opadanja antitela je takođe slična. Prema tome, opšte smernice za buster dozu mogu se izvesti iz iskustva sa monovalentnim vakcinama.

Potrebno je uzeti u obzir nacionalne preporuke o primeni buster doza.

Hepatitis B

Nije utvrđena potreba za buster dozom vakcine protiv hepatitisa B, kod zdravih osoba kod kojih je primenjena vakcina kompletnom šemom primarne vakcinacije. Međutim, pojedini zvanični programi vakcinacije trenutno uključuju preporuku za primenu buster doze hepatitisa B vakcine i potrebno je uzeti u obzir navedeno.

Kod pojedinih kategorija ljudi ili pacijenata izloženih HBV (na primer, pacijenti na hemodijalizi ili imunokompromitovani pacijenti) posebno treba uzeti u obzir mere opreza kako bi se osigurao zaštitni titar antitela ≥ 10 IU/L.

Hepatitis A

Još uvek nije utvrđeno da li je kod imunokompetentnih osoba, koje su odgovorile na vakcinaciju protiv hepatitisa A potrebna buster doza, jer se zaštita u odsustvu merljivih količina antitela može obezbediti imunološkom memorijom. Smernice za buster dozu zasnovane su na pretpostavci da su za zaštitu potrebna antitela. Pretpostavlja se da Anti-HAV antitela perzistiraju najmanje 10 godina.

U situacijama kada se zahteva primena buster doze protiv hepatitisa A i hepatitisa B, može se primeniti vakcina Twinrix Adult. Alternativno, osobe koje su vakcinisane vakcinom Twinrix Adult mogu primiti buster dozu monovalentnih vakcina.

Način primene

Vakcinu Twinrix Adult treba primeniti intramuskularno, u deltoidni region.

Izuzetno, vakcina se može primeniti supkutano kod pacijenata sa trombocitopenijom ili poremećajima koagulacije. Ipak, navedeni način primene može dovesti do slabijeg imunog odgovora nakon primene vakcine (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Vakcinu Twinrix Adult ne treba primenjivati osobama sa poznatom preosetljivošću na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili na neomicin.

Vakcinu Twinrix Adult ne treba primenjivati osobama koje su pokazale znake preosetljivosti nakon prethodne primene vakcine protiv hepatitisa A i/ili hepatitisa B virusa.

Potrebno je odložiti primenu vakcine Twinrix Adult kod osoba sa teškim akutnim febrilnim stanjima.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nakon primene vakcine, ili ponekad i pre primene, naročito kod adolescenata, može doći do pojave sinkope (gubitka svesti), kao posledica psihološke reakcije na injekcioni način primene. Navedena pojava može biti udružena sa pojedinim neurološkim znacima kao što su prolazne vizuelne smetnje, parestezija i klonično-tonični pokreti ekstremiteta tokom oporavka. Veoma je važno preduzeti adekvatne mere kako ne bi došlo do povreda prilikom gubitka svesti.

Postoji mogućnost, da u vreme imunizacije, osobe budu u periodu inkubacije hepatitis A ili hepatitis B virusa. U navedenim slučajevima, nije poznato da li će primena vakcine dovesti do sprečavanja infekcije hepatitis A ili hepatitis B virusom.

Primena vakcine neće sprečiti infekciju prouzrokovanu drugim patogenima za koje se zna da inficiraju jetru, kao što su virusi hepatitisa C i hepatitisa E.

Vakcina Twinrix Adult se ne preporučuje za postekspozicionu profilaksu (na primer, povreda ubodom igle).

Vakcina nije ispitana kod pacijenata sa poremećajem imuniteta. Kod pacijenata na hemodijalizi i onih sa poremećajem imunskog sistema, može se desiti da se posle primarne imunizacije ne dobiju očekivani titri anti-HAV i anti-HBs antitela, pa kod navedenih pacijenata može biti potrebno davanje dodatnih doza vakcine.

Primećeno je da gojaznost (definisana kao $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) smanjuje imunski odgovor na hepatitis A vakcinu. Zapaženo je da brojni faktori kao što su starije životno doba, muški pol, gojaznost, pušenje, način primene vakcine i pojedine hronične bolesti, smanjuju imunski odgovor nakon primene hepatitis B vakcine. Kod osoba kod kojih postoji rizik da se nakon kompletne šeme vakcinacije primenom vakcine Twinrix Adult ne postigne seroprotekcija, potrebno je razmotriti serološka testiranja. Kod osoba koje nisu dale imuni odgovor, ili, koje su imale suboptimalni imuni odgovor na sprovedenu vakcinaciju, potrebno je razmotriti primenu dodatnih doza vakcine.

Kao i kod svih vakcina koje se primenjuju injekciono, neophodno je imati spreman odgovarajući medicinski tretman u slučaju retke anafilaktičke reakcije koja može nastati nakon primene vakcine.

S obzirom na to da primena vakcine Twinrix Adult intradermalno ili intramuskularno u glutealni mišić, može dovesti do slabijeg imunskog odgovora, ne preporučuje se primena navedenim putem. Međutim, izuzetno, vakcina se može primeniti supkutano kod pacijenata sa trombocitopenijom ili poremećajima koagulacije, s obzirom na to da nakon intramuskularne primene kod navedenih pacijenata može doći do krvarenja (videti odeljak 4.2).

Vakcina Twinrix Adult se ni pod kojim okolnostima ne sme primenjivati intravaskularno.

Kao i prilikom primene drugih vakcina, može se desiti da se zaštitni imunski odgovor neće javiti kod svih vakcinisanih osoba.

Vakcina Twinrix Adult sadrži manje od 1mmol natrijuma (23mg) po dozi, i shodno tome može se reći da je suštinski bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nema podataka o istovremenoj primeni vakcine Twinrix Adult i specifičnog hepatitis A imunoglobulina ili hepatitis B imunoglobulina. Istovremena primena monovalentne hepatitis A i hepatitis B vakcine sa specifičnim imunoglobulinima nema uticaja na serokonverziju, iako navedena primena može rezultovati nižim titrom antitela.

Iako istovremena primena vakcine Twinrix Adult i drugih vakcina nije posebno ispitivana, predviđa se, da ukoliko se primenjuju različiti špricevi i mesta iniciranja, neće doći do interakcije.

Može se očekivati da, kod pacijenata koji su na imunosupresivnoj terapiji ili imunodeficientnih pacijenata, neće biti postignut adekvatan odgovor.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uticao vakcine Twinrix Adult na embriono-fetalno, perinatalno i postnatalno preživljavanje i razvoj je ispitivan na pacovima. Navedene studije ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan uticaj na plodnost, trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj.

Uticao vakcine Twinrix Adult na embriono-fetalno, perinatalno i postnatalno preživljavanje i razvoj nije procenjivan u kliničkim studijama.

Podaci dobijeni na osnovu ograničenog broja trudnoća kod vakcinisanih žena ne ukazuju na neželjena dejstva vakcine Twinrix Adult na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodenčeta. Iako se ne očekuje da će rekombinantni površinski antigen virusa hepatitis B imati neželjena dejstva na trudnoću ili fetus, preporučuje se da se vakcina primeni nakon porođaja, osim ukoliko ne postoji hitna potreba da se majka zaštiti od hepatitis B infekcije.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju vakcine Twinrix Adult u majčino mleko. Izlučivanje vakcine Twinrix Adult u mleko nije ispitivano na životinjama. Prilikom odlučivanja o nastavku/prestanku dojenja bebe ili nastaviti/prestati s primenom vakcine Twinrix Adult treba imati na umu kako korist dojenja deteta tako i korist terapije kod dojilje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena vakcine Twinrix Adult nema uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Prikazani bezbednosni profil zasnovan je na zajedničkoj analizi događaja prema dozi primene kod više od 6,000 ispitanika koje su primile vakcinu u okviru standardnog programa imunizacije 0, 1, 6 meseci (n=5,683) ili u okviru ubrzanog programa imunizacije 0, 7, 21 dan (n=320). Najčešće prijavljena neželjena dejstva udružena s primenom vakcine Twinrix Adult u okviru standardne šeme imunizacije 0, 1, 6 meseci su bol i crvenilo sa učestalošću pojave po primenjenoj dozi od 37,6% odnosno 17,0%.

U dva klinička ispitivanja u toku kojih je vakcina Twinrix Adult primenjivana nultog, sedmog i dvadesetprvog dana, prijavljena neželjena dejstva imala su istu učestalost pojave kao dole navedena. Nakon četvrte doze primenjene u dvanaestom mesecu, incidenca sistemskih i lokalnih neželjenih dejstava bila je slična onoj pri primeni vakcine nultog, sedmog i dvadesetprvog dana.

U uporednom ispitivanju, utvrđeno je da se učestalost prijavljenih neželjenih dejstava nakon primene vakcine Twinrix Adult ne razlikuje od učestalosti prijavljenih neželjenih dejstava nakon primene monovalentnih vakcina.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalost pojave po primenjenoj dozi definisana je na sledeći način:

Veoma često: (≥1/10)

Često:	(≥1/100 do <1/10)
Povremeno:	(≥1/1000 do <1/100)
Retko:	(≥1/10000 do <1/1000)
Veoma retko:	(<1/10000)

Klasifikacija prema sistemima organa	Učestalost	Neželjeni događaj
Klinička ispitivanja		
Infekcije i infestacije	povremeno	infekcije gornjih delova respiratornog sistema
Poremećaji krvi i limfnog sistema	retko	limfadenopatija
Poremećaji metabolizma i ishrane	retko	gubitak apetita
Poremećaji nervnog sistema	veoma često	glavobolja
	povremeno	vertoglavica
	retko	hipoastezija, parestezija
Vaskularni poremećaji	retko	hipotenzija
Gastrointestinalni poremećaji	često	gastrointestinalni simptomi, dijareja, nauzeja
	povremeno	povraćanje, abdominalni bol*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	retko	osip, pruritus
	veoma retko	urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	povremeno	mialgija
	retko	artralgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često	bol i crvenilo na mestu primene, umor
	često	otok na mestu primene, reakcije na mestu primene (kao što su hematoma, pruritus, modrica), osećaj slabosti
	povremeno	groznica (telesna temperatura ≥ 37,5° C)
	retko	stanje slično gripu, prehlada
Postmarketinško praćenje		
Sledeće neželjene reakcije prijavljene su ili nakon primene vakcine Twinrix Adult ili nakon primene monovalentnih vakcina protiv hepatitisa A ili hepatitisa B kompanije GlaxoSmithKline		
Infekcije i infestacije	meningitis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	trombocitopenija, trombocitopenijska purpura	
Poremećaji imunskog sistema	anafilaksa, alergijske reakcije uključujući anafilaktoidne reakcije i stanje nalik serumskoj bolesti	
Poremećaji nervnog sistema	encefalitis, encefalopatija, neuritis, neuropatija, paraliza, konvulzije	

Vaskularni poremećaji	vaskulitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioneurotski edem, <i>lichen planus</i> , multififormni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artritis, slabost mišića
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	trenutni bol na mestu primene
Prateći široku primenu monovalentnih vakcina protiv hepatitisa A i/ili hepatitisa B, prijavljena su sledeća neželjena dejstva koja se mogu dovesti u vezu sa vakcinacijom.	
Poremećaji nervnog sistema	multipla skleroza, mijelitis, paraliza facialisa, polineuritis kao Guillain-Barré sindrom (sa ascedentnom paralizom), optički neuritis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	osećaj žarenja i peckanja
Ispitivanje	izmenjeni rezultati testova funkcije jetre

*odnosi se na neželjena dejstva zabeležena tokom kliničkih ispitivanja primene pedijatrijske formulacije

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

Zabeleženi su slučajevi predoziranja tokom postmarketinškog praćenja. Neželjena dejstva prijavljena nakon predoziranja bila su slična onima koja se javljaju nakon adekvatnog doziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vakcine protiv žutica (hepatitisa)

ATC kod: J07BC20

Vakcina Twinrix Adult je kombinovana vakcina formulisana spajanjem bulk-a prečišćenog inaktivisanog hepatitis A (HA) virusa i prečišćenog površinskog antigena hepatitis B virusa (HBsAg), odvojeno adsorbovanih na aluminijum-hidroksid i aluminijum-fosfat. HA virus se umnožava na MRC₅ humanim diploidnim ćelijama. HBsAg je dobijen u kulturi ćelija kvascnica, na selektivnoj podlozi, genetskim inženjeringom.

Twinrix Adult stvara imunitet protiv HAV i HBV infekcija indukovanjem stvaranja anti-HAV i anti-HBs antitela.

Zaštita protiv hepatitisa A i hepatitisa B razvija se u roku od 2-4 nedelje. U kliničkim ispitivanjima specifična humoralna antitela protiv hepatitisa A zabeležena su kod približno 94% odraslih osoba, mesec dana nakon primene prve doze i kod 100% odraslih osoba, mesec dana nakon primene treće doze (tj. 7 meseci nakon primene inicijalne doze). Specifična humoralna antitela protiv hepatitisa B registrovana su kod 70% odraslih osoba nakon primene prve doze i približno 99% odraslih osoba nakon primene treće doze.

U posebnim okolnostima, kod odraslih može se primeniti šema primarne imunizacije nultog, sedmog i dvadesetprvog dana, i četvrta doza dvanaest meseci nakon primene prve doze. U kliničkoj studiji u okviru koje je vakcina Twinrix Adult primenjivana prema navedenoj šemi, 82% i 85% vakcinisanih osoba je imalo seroprotektivne nivoe anti-HBV antitela prve, odnosno pete nedelje nakon primene treće doze (tj. prvog i drugog meseca nakon primene prve doze).

Stopa seroprotektivnosti protiv hepatitisa B povećala se na 95,1% tri meseca nakon primene prve doze.

Stopa seroprotektivnosti anti-HAV antitela bile su 100%, 99,5% i 100% 1, 2, odnosno 3 meseca nakon primene prve doze. Mesec dana nakon primene četvrte doze sve vakcinisane osobe su imale zaštitne nivoe anti-HBs antitela i bile su seropozitivne na anti-HAV antitela.

U kliničkoj studiji u koju su bile uključene osobe starosti preko 40 godina, stopa seropozitivnosti za anti-HAV antitela i stopa seroprotekcije protiv hepatitisa B nakon primene vakcine Twinrix Adult po šemi 0, 1, 6 meseci, poređene su sa seropozitivnom i seroprotektivnom stopom monovalentnih hepatitisa A i B vakcina od kojih je svaka primenjena u deltoidni region druge ruke.

Stopa seroprotektivnosti protiv hepatitisa B nakon primene vakcine Twinrix Adult bila je 92% nakon 7 meseci i 56% nakon 48 meseci, u poređenju sa 80% i 43% nakon primene 20 mikrograma monovalentne hepatitisa B vakcine kompanije GlaxoSmithKline Biologicals i u poređenju sa 71% i 31% nakon primene neke druge monovalentne hepatitisa B vakcine u jačini od 10 mikrograma. Koncentracija anti-HBs antitela bila je smanjena sa povećanjem godina i indeksa telesne mase, kao i kod osoba muškog pola u poređenju sa osobama ženskog pola.

Stopa seropozitivnosti za anti-HAV antitela nakon primene vakcine Twinrix Adult je bila 97% nakon 7 i nakon 48 meseci u poređenju sa 99% i 93% nakon primene monovalentne vakcine protiv hepatitisa A kompanije GlaxoSmithKline Biologicals i 99% i 97% nakon primene neke druge monovalentne hepatitisa A vakcine.

Nakon 48 meseci od primene prve doze vakcine, primenjene u primarnoj vakcinaciji, pacijentima je primenjena dodatna doza navedene vakcine. Mesec dana nakon primene dodatne doze, 95% pacijenata vakcinisanih vakcinom Twinrix Adult postiglo je seroprotektivni nivo anti-HBV antitela (≥ 10 mIU/mL) i 179 puta veću srednju geometrijsku vrednost koncentracije (vrednost srednje geometrijske koncentracije je 7234 mIU/mL) ukazujući na odgovor imunske memorije.

Tokom dve duge kliničke studije sprovedene kod odraslih osoba starosti od 17 do 43 godina, 56 osoba je imalo procenjive testove 15 godina nakon primarne vakcinacije vakcinom Twinrix Adult; stope seropozitivnosti za anti-HAV antitela u obe studije iznosile su 100%, dok su stope seropozitivnosti za anti-HBs antitela iznosile 89,3% i 92,9%. Kinetika opadanja anti-HAV i anti-HBs antitela bila je slična onoj kod primene monovalentnih vakcina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Za vakcine se ne zahteva ispitivanje farmakokinetike.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu opštih studija ispitivanja bezbednosti, pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid

Voda za injekcije

Za adjuvanse videti odaljak 2.

6.2. Inkompatibilnost

Usled nedostatka podataka iz studija kompatibilnosti vakcina Twinrix Adult se ne sme mešati sa drugim lekovima

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi 2° C do 8° C; ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (staklo tip I), sa vrhom klipa šprica izrađenim od butil gume sive boje uz dodatak igle, u kome se nalazi 1mL suspenzije za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjen injekcioni špric uz dodatak igle i Uputstvo za lek.

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

U periodu čuvanja, sadržaj napunjenog injekcionog šprica može sedimentirati i dati talog bele boje i bistar, bezbojan supernatant.

Pre primene, vakcinu je potrebno dobro promućkati. Nakon što se dobro promućka napunjen injekcioni špric, dobija se jednolična suspenzija bele boje.

Resuspendovanje vakcine u cilju dobijanja jednolične suspenzije bele boje.

Kako bi resuspendovali vakcinu, pridržavajte se sledećih koraka:

1. Držite napunjen injekcioni špric u uspravnom položaju u zatvorenoj šaci.
2. Protresite napunjen injekcioni špric okrećući ga naopako i vraćajući ga u početni položaj.
3. Ponavljajte ovaj postupak snažno najmanje 15 sekundi
4. Ponovno proverite izgled vakcine:
 - a. ukoliko ste dobili jednoličnu suspenziju bele boje, vakcina je spremna za primenu – vakcina ne sme biti bistra
 - b. ukoliko niste dobili jednoličnu suspenziju bele boje, ponovo protresite napunjen injekcioni špric okrećući ga naopako i vraćajući ga u početni položaj još najmanje 15 sekundi – potom ponovo proverite izgled

Pre primene vakcina se mora vizuelno ispitati kako bi se potvrdilo odsustvo stranih čestica ili izmena u izgledu vakcine. Ukoliko primetite bilo šta od navedenog, nemojte primenjivati vakcinu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),
Beograd, Omladinskih brigada 88

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01207-18-001

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

Datum prve dozvole: 20.08.2008.
Datum poslednje obnove dozvole: 15.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.