

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

MACUGEN

1. IME ZDRAVILA

Macugen 0,3 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena enoodmerna napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1,65 mg natrijevega pegaptaniba, kar ustreza 0,3 mg oligonukleotida v obliki proste kisline, v nominalnem volumnu 90 mikrolitrov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.
Raztopina je bistra in brezbarvna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Macugen je indiciran za zdravljenje neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (AMD – „*age-related macular degeneration*“) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

SAMO ZA INTRAVITREALNO UPORABO.

Macugen je namenjen za injiciranje v steklovino in ga sme aplicirati le oftalmolog, ki ima izkušnje z injiciranjem v steklovino.

Macugen 0,3 mg je treba uporabiti enkrat na šest tednov (9 injekcij na leto), in sicer z injiciranjem v steklovino bolnega očesa.

Pred uporabo morate Macugen pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in ni obarvan (glejte poglavje 6.6).

Postopek injiciranja morate opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega spekulum za veke (ali drugega ustreznega instrumenta) ter dosegljivost sterilne paracenteze (če je potrebno). Pred izvedbo intravitrealnega postopka je treba skrbno preučiti bolnikovo anamnezo preobčutljivostnih reakcij. Pred injiciranjem mora bolnik dobiti ustrezno anestezijo in širokospektralni lokalni mikrobicid.

Po injiciranju so pri bolnikih, zdravljenih z Macugenom, zabeležili prehodno zvišanje očesnega tlaka. Zato je treba nadzirati perfundiranost glave vidnega živca in očesni tlak. Poleg tega je treba bolnike dva tedna po injekciji natančno nadzirati glede endoftalmitisa. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma povedo za vsak simptom, ki bi lahko nakazoval endoftalmitis (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov:

Okvara jeter:

Macugena niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter, vendar posebna pazljivost v tej populaciji ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Ledvična insuficienca:

Macugena niso ustrezno preučevali pri bolnikih z očistkom kreatinina < 20 ml/min. Pri bolnikih z očistkom kreatinina nad 20 ml/min posebna pazljivost ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Otroci in mladostniki:

Macugena niso preučevali pri bolnikih, mlajših od 18 let. Njegova uporaba pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

Starejši bolniki:

Posebna pazljivost ni potrebna.

Spol:

Posebna pazljivost ni potrebna.

4.3 Kontraindikacije

Aktivna okužba očesa, okolice očesa ali sum na okužbo teh predelov.
Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pojavi se lahko prehodno zvišanje očesnega tlaka, kot je mogoče pričakovati pri vseh injiciranjih v steklovino. Zato je treba preverjati perfundiranost glave vidnega živca, zvišanje očesnega tlaka pa po injiciranju ustrezno obvladovati.

Po injiciranju pegaptaniba se lahko pojavijo takojšnje (na dan injiciranja) in zapoznele intravitrealne krvavitve.

Postopke intravitrealnega injiciranja spremlja tveganje za endoftalmitis; v kliničnih preskušanjih Macugena je bila pogostnost endoftalmitisa 0,1 % na injekcijo.

V postmarketinških izkušnjah so v nekaj urah po intravitrealni uporabi pegaptaniba opazili primere anafilaksije/anafilaktoidnih reakcij, vključno z angioedemom. Direktna povezava z Macugenom, drugimi uporabljenimi zdravili, ki se uporabljajo pri postopku priprave na injiciranje ali z drugimi faktorji, v teh primerih ni bila dokazana.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja z Macugenom niso bile izvedene. Presnova pegaptaniba poteka z nukleazami, zato interakcije z zdravili prek citokroma P450 niso verjetne.

Zgodnji klinični študiji pri bolnikih, ki so dobili Macugen sam in v kombinaciji s fotodinamično terapijo, nista pokazali očitnih razlik v plazemski farmakokinetiki pegaptaniba.

4.6 Nosečnost in dojenje

Pri nosečnicah pegaptaniba niso preučevali. Študije na živalih niso bile zadostne, vendar so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja pri veliki sistemski izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Pričakovana sistemska izpostavljenost pegaptanibu po očesni aplikaciji je zelo majhna. Kljub tem je dovoljeno Macugen med nosečnostjo uporabiti le, če možna korist za mater upravičuje potencialno tveganje za plod.

Ni znano, ali se Macugen pri človeku izloča v materinem mleku. Uporaba Macugena med dojenjem ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Po injiciranju Macugena v steklovino lahko bolniki doživijo prehodno zameglitev vida. Dokler to ne mine, ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Macugen so v kontroliranih študijah eno leto aplicirali 892 bolnikom (skupno število injiciranj = 7545, povprečno število injekcij/bolnika = 8,5), in sicer v odmerkih 0,3, 1,0 in 3,0 mg. Varnostni profil vseh treh odmerkov je bil podoben. Med 295 bolniki, ki so eno leto dobivali priporočeni odmerek 0,3 mg (skupno število injiciranj = 2478, povprečno število injekcij/bolnika = 8,4), jih je 84 % doživel neželen učinek, ki so ga raziskovalci povezovali s postopkom injiciranja, 3 % bolnikov so doživeli resen neželen učinek, potencialno povezan s postopkom injiciranja, 1 % pa jih je doživel neželen učinek, ki je povzročil prekinitev uporabe zdravila in je bil potencialno povezan s postopkom injiciranja. Sedemindvajset odstotkov (27 %) bolnikov je doživel neželen učinek, ki so ga raziskovalci pripisali raziskovanemu zdravilu. Eden od njih je imel anevrizmo aorte, drugi pa odstop mrežnice in mrežnično krvavitev, zaradi česar je bilo zdravljenje prekinjeno.

Med resnimi očesnimi neželenimi učinki, ki so bili opisani pri bolnikih, zdravljenih z Macugenom, so bili endoftalmitis (12 primerov, 1 %), mrežnična krvavitev (3 primeri, < 1 %), krvavitev v steklovino (2 primera, < 1 %) in odstop mrežnice (4 primeri, < 1 %).

Spodaj opisani podatki o varnosti povzemajo vse potencialno s postopkom in zdravilom povezane neželene učinke pri 295 bolnikih v skupini, ki je dobivala odmerek 0,3 mg. Neželene reakcije so našteje po organskem sistemu in pogostnosti (zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$) in občasni ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$)).

Psihiatrične motnje

občasni	mora, depresija
---------	-----------------

Bolezni živčevja

pogosti	glavobol
---------	----------

Očesne bolezni

Te očesne neželene reakcije so ocenili kot potencialno povezane z uporabo Macugena (bodisi s postopkom injiciranja bodisi z Macugenom); večinoma so veljale za povezane s postopkom injiciranja.

zelo pogosti	vnetje sprednjega prekata, bolečina v očesu, zvišan očesni tlak, točkasti keratitis, motnjave v steklovini in delci v steklovini,
pogosti	nenormalen občutek v očesu, katarakta, veznična krvavitev, veznična hiperemija, edem veznice, konjunktivitis, distrofija roženice, motnja roženičnega epitelija, okvara roženičnega epitelija, edem roženice, suho oko, endoftalmitis, izcedek iz očesa, vnetje očesa, draženje očesa, srbenje očesa, pordelost očesa, oteklost očesa, edem veke, močnejše solzenje, degeneracija makule, midriaza, nelagodje v očesu, očesna hipertenzija, periorbitalni hematomi, fotofobija, fotopsija, mrežnična krvavitev, zamegljen vid, zmanjšanje ostrine vida, motnje vida, odstop steklovine in motnje steklovine
občasni	astenopija, blefaritis, alergijski konjunktivitis, odložki v roženici, očesna krvavitev, srbenje vek, keratitis, krvavitev v steklovino, okvarjen zenični refleks, abrazija roženice, mrežnični eksudati, ptoza veke, mrežnična brazgotina, halazij, erozija roženice, znižan očesni tlak, reakcija na injekcijskem mestu, mehurčki na injekcijskem mestu, odstop mrežnice, motnje roženice, zapora mrežnične arterije, pretrganje roženice, ektropij, motnja gibanja očesa, draženje veke, hifema, zenična motnja, šarenična motnja, očesni ikterus, sprednji uveitis, očesni odložki, iritis, uvlek vidnega živca, deformacija zenice, zapora mrežnične vene in prolaps steklovine

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni naglušnost, poslabšanje Ménièreove bolezni, vrtoglavica

Srčne bolezni

občasni palpitanje

Žilne bolezni

občasni hipertenzija, anevrizma aorte

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti rinoreja

občasni nazofaringitis

Bolezni prebavil

občasni bruhanje, dispepsija

Bolezni kože in podkožja

občasni kontaktni dermatitis, ekcem, spremembe barve las, izpuščaji, pruritus, nočno znojenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni bolečine v hrbtu

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni utrujenost, mrzlica, bolečnost, bolečina v prsih, gripi podobna bolezen

Preiskave

občasni zvišanje aktivnosti gama-glutamiltransferaze

Poškodbe, zastrupitve in postopkovni zapleti

občasni abrazija

Tristoštiriinšedemdeset (374) bolnikov je dobivalo stalno terapijo z Macugenom do 2 leti (128 po 0,3 mg, 126 po 1 mg in 120 po 3 mg). Celotni podatki o varnosti so se skladali s podatki o varnosti v 1. letu in ugotovili niso nobenih novih varnostnih signalov. Med 128 bolniki, ki so do 2 leti dobivali priporočeni odmerek 0,3 mg (celotno število injiciranj v drugem letu = 913, povprečno število injiciranj v drugem letu = 6,9), niso ugotovili doslednega porasta pogostnosti neželenih učinkov v primerjavi s tistimi, ki so jih zabeležili v prvem letu.

Postmarketinške izkušnje: pri bolnikih so v nekaj urah po uporabi pegaptaniba skupaj z različnimi zdravili, ki so del postopka priprave na injiciranje, poročali o redkih primerih anafilaksije/anafilaktoidnih reakcij, vključno z angioedemom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje v kliničnih preskušanjih Macugena ni bilo opisano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje očesnih bolezni
Oznaka ATC: S01XA17.

Pegaptanib je pegiliran modificiran oligonukleotid, ki se zelo specifično in z veliko afiniteto veže na zunajcelični žilni endotelijski rastni faktor (VEGF₁₆₅ – „*Vascular Endothelial Growth Factor*“) in zavre njegovo delovanje. VEGF je secernirana beljakovina, ki inducira angiogenezo, žilno prepustnost in vnetje. Domnevno vse to pripomore k napredovanju neovaskularne (vlažne) oblike AMD. VEGF₁₆₅ je izooblika VEGF, ki je predvsem vpletena v patološko neovaskularizacijo v očesu. Selektivno zavrtje s pegaptanibom je patološko neovaskularizacijo pri živalih zavrlo enako učinkovito kot splošno zavrtje VEGF, le da pegaptanib pri tem ni prizadel normalnega žilja, medtem ko ga splošno zavrtje VEGF je. Pri bolnikih s AMD, ki so dobivali Macugen, so ugotovili manjši porast srednje celotne velikosti lezije, manjšo horoidno neovaskularizacijo in manjše izstopanje fluoresceina.

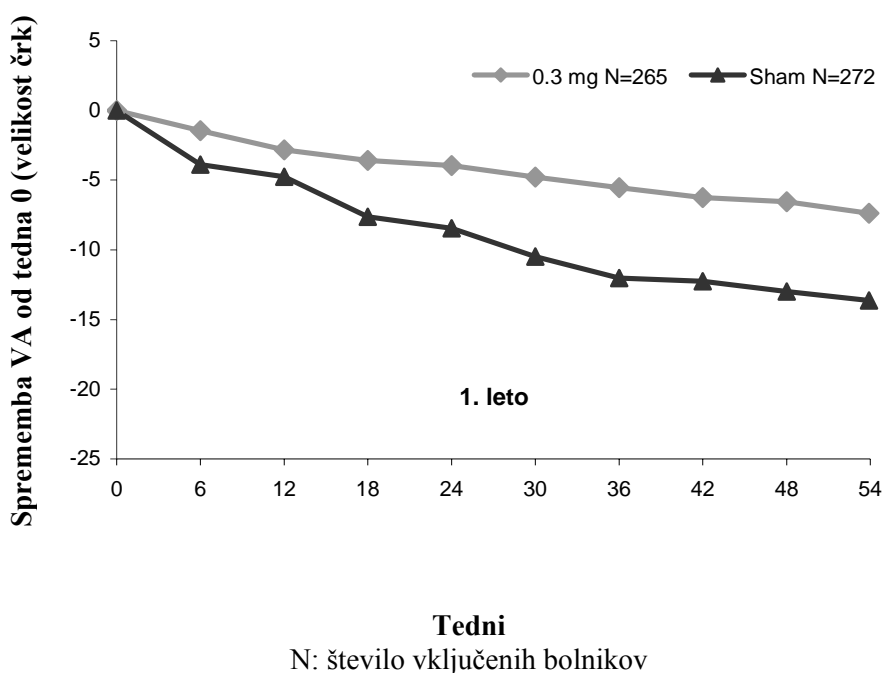
Pegaptanib so pri bolnikih z neovaskularno AMD raziskali v dveh kontroliranih, dvojno slepih in enako zasnovanih randomiziranih študijah (EOP1003, EOP1004). Skupaj je bilo zdravljenih 1190 bolnikov (892 jih je dobivalo Macugen in 298 placebo (kontrolno snov)); srednja starost je bila 77 let. Bolniki v vseh krakih študije so v prvem letu dobili povprečno 8,4–8,6 odmerkov od skupno možnih 9.

Bolniki so bili randomizirani na prejemanje kontrolne snovi (placebo) ali 0,3 mg, 1 mg ali 3 mg pegaptanib v intravitrealnih injekcijah vsakih 6 tednov v obdobju 48 tednov. Pri bolnikih s pretežno klasičnimi lezijami je bila dovoljena fotodinamična terapija z verteporfinom (PDT – “*photodynamic therapy*”) po presoji raziskovalcev.

Preskušanci sta vključili bolnike z vključno vsemi podvrstami lezij neovaskularne AMD (25 % prevladujoče klasičnih, 39 % prikritih brez klasičnih in 36 % osnovnih klasičnih), velikostjo lezij do 12 površin diskusa, od katerih jih je bilo lahko do 50 % zapletenih s pod mrežnično krvavitvijo in/ali do 25 % s fibrotičnim brazgotinjenjem ali atrofično okvaro. Bolniki so imeli do eno predhodno PDT in izhodiščno ostrino vida na proučevanem očesu med 20/40 in 20/320.

Po enem letu je pegaptanib v odmerku 0,3 mg v obeh preskušanjih pokazal statistično značilno korist zdravljenja, kar zadeva primarno končno točko učinkovitosti, tj. delež bolnikov, ki se jim je ostrina vida zmanjšala za manj kot 15 črk (vnaprej določena kumulativna analiza, pegaptanib 0,3 mg 70 %, placebo 55 %, p=0,0001; EOP1003 pegaptanib 0,3 mg 73 %, placebo 59 %, p=0,0105; EOP1004 pegaptanib 0,3 mg 67 %, placebo 52 %, p=0,0031).

Sprememba ostrine vida (VA – “visual acuity”) skozi 1. leto; populacija, ki so jo želeli zdraviti (ITT – “*intent-to-treat*”) (zadnje izvedeno opazovanje [LOCF – “*Last Observation Carried Forward*”])



Zdravljenje s pegaptanibom v odmerku 0,3 mg je koristilo ne glede na vrsto izhodiščne lezije, velikost lezije ali ostrino vida in prav tako ne glede na starost, spol, pigmentacijo šarenice ter predhodno in/ali izhodiščno PTD.

Na koncu prvega leta (54. teden) so približno 1053 bolnikov ponovno randomizirali, bodisi na nadaljevanje zdravljenja ali na njegovo prekinitev do 102. tedna.

V povprečju se je korist zdravljenja ohranila do 102. tedna z nadaljno ohranitvijo ostrine vida pri bolnikih, ponovno randomiziranih na nadaljevanje zdravljenja z pegaptanibom. Bolnikom, ki so bili ob ponovni randomizaciji po enem letu razvrščeni za prekinitev zdravljenja z pegaptanibom, se je ostrina vida v drugem letu zmanjšala.

Povzetek spremembe VA od začetka do tedna 6, 12, 54 in 102 (zadnje izvedeno opazovanje)						
	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3	0,3- prekinitev	placebo-placebo/ placebo+prekinitev	0,3-0,3	0,3- prekinitev	placebo-placebo/ placebo+prekinitev
N	67	66	54	66	66	53
Sprememba VA v tednu 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Sprememba VA v tednu 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Sprememba VA v tednu 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Sprememba VA v tednu 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Podatki dveletnega obdobja kažejo, da je treba zdravljenje z Macugenom začeti čim prej. V primeru napredovale bolezni je treba pri odločitvi za začetek ali nadaljevanje zdravljenja z Macugenom upoštevati potencial uporabnega vida na očesu.

Zdravljenje z Macugenom na obeh očesih hkrati ni raziskano.

Varnost in učinkovitost Macugena pri terapiji daljši od dveh let niso spremljali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po intravitrealni aplikaciji se pegaptanib pri živalih iz očesa počasi absorbira v sistemski obtok. Hitrost absorpcije iz očesa je stopnja, ki omejuje hitrost izločanja pegaptaniba pri živalih; verjetno je tako tudi pri človeku. Pri človeku je navidezni razpolovni čas pegaptaniba v plazmi (povprečje ± standardni odklon) po 3 mg (kar je 10-kratni priporočeni odmerek) na eno oko 10 ± 4 dni.

Povprečna najvišja plazemska koncentracija približno 80 ng/ml se pri človeku pojavi v 1 do 4 dneh po odmerku 3 mg na eno oko. Ob tem odmerku je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) približno 25 $\mu\text{g}\cdot\text{uro/ml}$. Ob intravitrealni uporabi vsakih 6 tednov se pegaptanib ne kopiči v plazmi. Če so odmerki manjši od 0,5 mg/oko, ni verjetno, da bi koncentracija pegaptaniba v plazmi presegla 10 ng/ml.

Absolutna biološka uporabnost pegaptaniba po aplikaciji v steklovino pri človeku ni ocenjena. Pri kuncih, psih in opicah znaša približno 70–100 %.

Pri živalih, ki so dobile pegaptanib v odmerkih do 0,5 mg/oko v obe očesi, je koncentracija v plazmi znašala od 0,03 do 0,15 % tiste v steklovini.

Porazdelitev/presnova/izločanje:

Pri miših, podganah, kuncih, psih in opicah se pegaptanib porazdeli predvsem v plazemskem volumnu in se po intravenski uporabi ne porazdeli izdatno v periferna tkiva. Štiriindvajset ur po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka pegaptaniba v steklovino obeh oči pri kuncih se je radioaktivnost porazdelila predvsem v steklovini, mrežnici in prekatni vodki. Po intravitrealni in intravenski aplikaciji radioaktivno označenega pegaptaniba kuncem je zdravilo doseglo najvišjo koncentracijo v ledvicah (če izvzamemo oko pri intravitrealni uporabi). Pri kuncih je mogoče po enem intravenskem in intravitrealnem odmerku radioaktivno označenega Macugena najti sestavni nukleotid, 2'-fluorouridin, v plazmi in urinu. Pegaptanib presnavljajo endo- in eksonukleaze. Pri kuncih se pegaptanib izloča kot matično zdravilo in v obliki presnovkov, predvsem v urinu.

Posebne populacije:

Farmakokinetika pegaptaniba je enaka pri bolnikih, ženskega in moškega spola, starih od 50 do 90 let. Natrijev pegaptanib ni ustrezno raziskan pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 20 ml/min. Zmanjšanje očistka kreatinina do 20 ml/min lahko spremlja do 2,3-kratno povečanje AUC pegaptaniba. Pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina nad 20 ml/min in dobivajo priporočeni odmerek 0,3 mg pegaptaniba, niso potrebni posebni preudarki.

Farmakokinetika pegaptaniba pri bolnikih z okvaro jeter niso preučevali. Po pričakovanju naj bi bila sistemska izpostavljenost pri bolnikih z okvaro jeter v območju, ki ga bolniki dobro prenesejo, saj so dobro prenašali do 10-krat večji odmerek (3 mg/oko).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij o kancerogenosti pegaptaniba ni.

Pegaptanib, uporabljen pri miših v intravenskih odmerkih od 1 do 40 mg/kg/dan, ni povzročil toksičnih učinkov pri samicah in nobenih znakov teratogenosti ali fetalne umrljivosti. Opažali so zmanjšanje telesne mase (5 %) in minimalno zamudo pri osifikaciji falang sprednjih tac, a le pri izpostavljenostih, ki so bile na podlagi AUC več kot 300-krat večje, ko so pričakovane pri človeku. Zato velja, da so te ugotovitve omejenega kliničnega pomena. V skupini, ki je dobivala 40 mg/kg/dan, so bile koncentracije pegaptaniba v amnijski tekočini 0,05 % plazemske koncentracije pri samicah. Študij toksičnosti učinkov na sposobnost razmnoževanja pri kuncih ni.

Podatkov za oceno kazalcev parjenja in plodnosti pri samcih in samicah ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat, monohidrat
natrijev hidrogenfosfat, heptahidrat
natrijev hidroksid
klorovodikova kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študij kompatibilnosti ni, tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2° C - 8° C). Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Macugen je na voljo v enodmernem pakiranju. Vsako pakiranje vsebuje 2 vrečki v škatli. Ena vrečka vsebuje 1-ml napolnjeno injekcijsko brizgo iz stekla tipa 1, zaprto z batom iz brombutilne gume, prevlečene s Fluorotecom. Na brizgi je že nameščena igla št. 27 s čvrstim ščitnikom za iglo, ki je pokrovček iz naravne gume, pokrit s plastično ovojnico. Druga vrečka vsebuje polistirenski nosilec bata in natični prirodek.

6.6 Posebna navodila za odlaganje

Macugen je namenjen samo za enkratno uporabo. Če je raztopina motna, so v njej vidni delci ali je brizga poškodovana, Macugena ne smete uporabiti.

Z nitko opremljeni nosilec bata iz polistirena je pritrjen na gumijast bat v valju brizge. Natični prirodek je priložen za pomoč pri ravnanju z brizgo med aplikacijo zdravila.

Tik pred apliciranjem snemite pokrovček z igle, nameščene na brizgi, da boste zdravilo lahko aplicirali. Brizgo obrnite z iglo navzgor in pogledajte ali so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki prisotni s prstom rahlo trkajte po brizgi, dokler ne izplavite mehurčkov na vrh. Potem bat počasi potisnite navzgor, da boste mehurčke iztisnili iz brizge.

Macugen morate hraniti v hladilniku. Raztopina, ki jo boste injicirali, mora pred injiciranjem doseči sobno temperaturo. Macugen, ki je bil več kot dva tedna shranjen na sobni temperaturi, morate zavreči. Da boste preprečili kontaminacijo, brizge z Macugenom ne smete vzeti iz vrečke, dokler bolnik ni pripravljen za injiciranje.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/325/001

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

31.1.2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.1.2006