ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Фовелид/Fovelid 250 mg или 500 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 250 mg или 500 mg левофлоксацин (во форма на левофлоксацин хемихидрат).

Помошни супстанции со потврдено дејство:
Фовелид 250 mg таблетите содржат: 0,02 mg сансет жолта (Е110).

Фовелид 500 mg таблетите содржат: 0,038 mg сансет жолта (Е110).

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Филм-обложени таблети

Фовелид 250 mg таблетите се розови, издолжени, биконвексни, филм-обложени со делбена линија. Таблетата може да се подели на два еднакви дела.

Фовелид 500 mg таблетите се портокалови, издолжени, биконвексни, филм-обложени со делбена линија. Таблетата може да се подели на два еднакви дела.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Фовелид е индициран кај возрасни за третман на следните инфекции (видете ги деловите 4.4 и 5.1):

- Акутен пиелонефритис и компликувани инфекции на уринарниот тракт (видете го делот 4.4).
- Хроничен бактериски простатитис.
- Инхалационен антракс: постекспозициона профилакса и куративна терапија (видете го делот 4.4).

За долунаведените инфекции Фовелид треба да се користи само кога се смета дека е несоодветно да се користат антибактериски агенси коишто најчесто се препорачуваат за третман на овие инфекции:

- акутен бактериски синуситис;
- акутни егзацербации на хронична опструктивна белодробна болест, вклучувајќи бронхитис;
- пневмонија стекната во заедницата;

- компликувани инфекции на кожата и на меките ткива;
- некомпликуван циститис (видете го делот 4.4).

Фовелид, исто така, може да се користи за да се заврши терапијата кај пациенти што покажале подобрување во текот на почетната терапија со интравенски левофлоксацин.

Потребно е да се земат предвид официјалните насоки за соодветна употреба на антибактериските агенси.

4.2 Дозирање и начин на примена

Филм-обложените таблети Фовелид се земаат еднаш или двапати дневно. Дозата зависи од типот и од сериозноста на инфекцијата и од осетливоста на претпоставениот причинител на болеста.
Филм-обложените таблети Фовелид, исто така, може да се користат за да се заврши терапијата кај пациенти што покажале подобрување во текот на почетната терапија со интравенски левофлоксацин. Со оглед на биоеквивалентноста на парентералните и на оралните форми, може да се користи истата доза.

<u>Дозирање</u>
За лекот Фовелид може да се дадат следните препораки за дозирање:
Дозирање кај пациенти со нормална бубрежна функција (клиренс на креатинин > 50 ml/min).

Индикација	**Дневна доза** *(во зависност од тежината на болеста)*	**Времетраење на терапијата** *(во зависност од тежината на болеста)*
Акутен бактериски синуситис	500 mg еднаш дневно	10 – 14 дена
Акутни бактериски егзацербации на хронична опструктивна белодробна болест, вклучувајќи бронхитис	500 mg еднаш дневно	7 – 10 дена
Пневмонија стекната во заедницата	500 mg еднаш или двапати дневно	7 – 14 дена
Акутен пиелонефритис	500 mg еднаш дневно	7 – 10 дена
Компликувани уринарни инфекции	500 mg еднаш дневно	7 – 14 дена
Некомпликуван циститис	250 mg еднаш дневно	3 дена
Хроничен бактериски простатитис	500 mg еднаш дневно	28 дена
Компликувани инфекции на кожата и на меките ткива	500 mg еднаш или двапати дневно	7 – 14 дена
Инхалациски антракс	500 mg еднаш дневно	8 недели

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP СКОПЈЕ

<u>Посебни популации</u>

Нарушена бубрежна функција (клиренс на креатинин ≤ 50ml/min)

	Режим на дозирање		
	250 mg/24 ч.	**500 mg/24 ч.**	**500 mg/12 ч.**
Клиренс на креатининот	*прва доза:* 250 mg	*прва доза:* 500 mg	*прва доза:* 500 mg
50 – 20 ml/min	*потоа:* 125 mg/24 ч.	*потоа:* 250 mg/24 ч.	*потоа:* 250 mg/12 ч.
19 – 10 ml/min	*потоа:* 125 mg/48 ч.	*потоа:* 125 mg/24 ч.	*потоа:* 125 mg/12 ч.
< 10 ml/min (вклучувајќи хемолиза и КАПД)[1]	*потоа:* 125 mg/48 ч.	*потоа:* 125 mg/24 ч.	*потоа:* 125 mg/24 ч.

[1] Не се потребни дополнителни дози по хемодијализа или по континуирана амбулантна перитонеална дијализа (КАПД).

Нарушена хепатална функција

Не е потребно приспособување на дозата бидејќи левофлоксацинот минимално се метаболизира во црниот дроб и, главно, се излачува преку бубрезите.

Постара популација

Не е потребно приспособување на дозата кај постарите лица, освен кај оние кај коишто е засегната бубрежната функција (видете го дозирањето погоре и видете го делот 4.4 „Тендинитис и руптура на тетивата“ и „Продолжување на QT-интервалот“).

Педијатриска популација

Фовелид е контраиндициран кај деца и кај адолесценти (видете го делот 4.3).

Начин на примена

Филм-обложените таблети Фовелид треба да се проголтаат без дробење и со доволно количество течност. Тие може да бидат поделени на два еднакви дела за да се приспособи дозата. Филм-обложените таблети може да се земаат за време на оброците или меѓу оброците. Филм-обложените таблети Фовелид треба да се земаат најмалку два часа пред или по железни соли, соли на цинк, антациди коишто содржат магнезиум или алуминиум или диданозин (само формули со диданозин коишто содржат алуминиум или магнезиум како буферски агенс) и сукралфат, бидејќи може да дојде до намалување на апсорпцијата (видете го делот 4.5).

4.3 Контраиндикации

Филм-обложените таблети левофлоксацин не смеат да се користат:

• кај пациенти преосетливи на левофлоксацин, на други кинолони или на некои ексципиенти наведени во делот 6.1;
• кај пациенти со епилепсија;

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА SHKUP СКОПЈЕ

• кај пациенти со историја на нарушувања на тетивите поврзани со примена на флуорокинолон;
• кај деца или кај адолесценти;
• за време на бременост;
• кај жени што дојат.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Употребата на левофлоксацин треба да се избегнува кај пациентите што претходно имале сериозни несакани реакции при употреба на лекови што содржат кинолони или флуорокинолони (видете го делот 4.8).

Лекувањето на овие пациенти со левофлоксацин може да се иницира само во отсуство на алтернативни опции за лекување и по внимателна процена на соодносот ризик – бенефит (видете го делот 4.3).

Ризик од појава на резистентност

Многу е веројатно дека S. aureus резистентен на метицилин поседува отпорност и на флуорокинолоните, вклучувајќи го и левофлоксацинот. Поради тоа, левофлоксацин не се препорачува за лекување познати или сомнителни инфекции со МРСА, освен ако лабораториските резултати ја потврдиле осетливоста на бактеријата на левофлоксацин (и ако најчесто препорачаните антибактериски агенси за лекување инфекции со МРСА се сметаат за несоодветни).

Левофлоксацин може да се користи при терапија на акутен бактериски синуситис и акутна егзацербација на хроничен бронхитис, кога овие инфекции се адекватно дијагностицирани.

Отпорноста на E. coli (најчестиот патоген којшто се поврзува со инфекции на уринарниот тракт) на флуорокинолоните варира низ Европската Унија. Докторите се советуваат да ја земат предвид локалната преваленција на отпорност на E. coli на флуорокинолоните.

Инхалационен антракс: употребата кај луѓето се базира на податоци за подложноста на Bacillus anthracis во *ин витро* услови и на експериментални податоци од животни, заедно со ограничени податоци за употреба кај човекот. Докторите треба да го спроведуваат лекувањето во соодноc со препораките во националните и/или во интернационалните водичи за лекување антракс.

Долготрајни, онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции на лекот

Кај пациентите што примаат кинолони и флуорокинолони, независно од возраста и од постојните фактори на ризик, забележани се многу ретки случаи на пролонгирани (траат со месеци или со години), онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни несакани реакции коишто зафаќаат различни системи, понекогаш и повеќе органски системи (нарушувања на мускулно-скелетниот и на нервниот систем, психијатриски нарушувања, нарушувања на сетилните органи). Лекувањето со левофлоксацин треба да се прекине веднаш кога ќе се забележи првиот знак или симптом на сериозна несакана реакција и пациентите треба да се упатат на консултација кај својот доктор.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Тендинитис и руптура на тетивите
При примена на кинолони и флуорокинолони, вклучувајќи го и левофлоксацинот, може да се појави воспаление и руптура на тетивите (особено, но не исклучиво, на Ахиловата тетива), понекогаш билатерални, дури и во првите 48 часа од почетокот на терапијата, а биле пријавени и неколку месеци по завршувањето на терапијата. Ризикот од тендинитис и од руптура на тетивите е поголем кај постарите пациенти, кај пациентите со бубрежно нарушување, кај пациентите со трансплантирани органи, кај пациентите што истовремено примаат и кортикостероиди, кај пациентите што примаат дневни дози од 1 000 mg и кај пациентите што користат кортикостероиди. Според ова, истовремената употреба на кортикостероиди треба да се избегнува.
При првите знаци на појава на тендинитис (на пр. болен оток, воспаление), терапијата со левофлоксацин треба да се прекине и треба да се размисли за друга терапија. Неопходно е соодветно да се третираат засегнатите екстремитети (на пр. со имобилизација). Кортикостероидите не треба да се употребуваат ако се појават симптоми на тендинопатија.

Миоклонус
Пријавени се случаи на миоклонус кај пациенти што примаат левофлоксацин (види дел 4.8). Постои поголем ризик од миоклонус кај постари пациенти со бубрежно нарушување доколку дозата на левофлоксацин не се приспособи според клиренсот на креатинин. Веднаш треба да се прекине употребата на левофлоксацин при првата појава на миоклонус и да се започне соодветна терапија.

Заболување поврзано со Clostridium difficile
Дијарејата, особено ако е тешка, постојана и/или крвава, за време на терапијата или по терапијата со левофлоксацин (вклучувајќи и неколку недели по терапијата) може да биде симптоматска за болеста поврзана со Clostridium difficile (ЦДАД). ЦДАД може да варира во тежина – од лесна до опасна за животот, од што најтешката форма е псевдомембранозен колитис (видете го делот 4.8). Затоа е важно да се разгледа оваа дијагноза кај пациентите што развиваат сериозна дијареја за време на терапијата или по терапијата со левофлоксацин. Доколку постои сомневање или потврда за ЦДАД, левофлоксацин треба да се прекине и треба да се започне соодветна терапија без одложување. Антиперисталтичките лекови се контраиндицирани за оваа клиничка состојба.

Пациенти што имаат предиспозиции за епилептични напади
Кинолоните може да го намалат прагот за конвулзии и да предизвикаат напади. Левофлоксацин е контраиндициран кај пациентите со историја на епилепсија (видете го делот 4.3) и, како и другите кинолони, треба да се користи со голема претпазливост кај пациентите што имаат предиспозиции за напади или при истовремена терапија со активни супстанции коишто го намалуваат прагот за појава на конвулзии, како теофилин (видете го делот 4.5). Во случај на конвулзивни напади (видете го делот 4.8), терапијата со левофлоксацин треба да се прекине.

Пациенти со дефицит на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа
Пациентите со латентно или со видливо нарушување на активноста на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа може да бидат склони кон хемолитички реакции кога се лекуваат со кинолонски антибактериски агенси. Затоа, ако треба да се користи левофлоксацин кај овие пациенти, треба да се следи пациентот поради можната појава на хемолиза.

SHKUP
СКОПЈЕ

Пациенти со ренално нарушување
Бидејќи левофлоксацин се излачува, главно, преку бубрезите, дозата на левофлоксацинот треба да се приспособи кај пациентите со бубрежно нарушување (видете го делот 4.2).

Реакции на преосетливост
Левофлоксацин може да предизвика сериозни, потенцијално фатални реакции на преосетливост (на пример, ангиоедем до анафилактичен шок) по иницијалната доза (видете го делот 4.8). Пациентите треба да ја прекинат терапијата и да се јават кај нивниот доктор или кај доктор во Службата за итна медицинска помош, кој ќе иницира соодветни итни мерки.

Тешки кожни несакани реакции
При употребата на левофлоксацин се пријавени тешки кожни несакани реакции (англ. Severe cutaneous adverse reactions, SCAR's), вклучувајќи токсична епидермална некролиза (TEN, исто така позната и како Лајлов синдром), Стивенс-Џонсонов синдром (SJS) и реакција на лекот со појава на еозинофилија и системски симптоми (DRESS), коишто можат да бидат животозагрозувачки или фатални (видете го делот 4.8). Кога се препишува лекот, пациентите треба да бидат запознаени со знаците и со симптомите на тешки кожни реакции, и да бидат внимателно опсервирани. Доколку се појават знаци и симптоми коишто укажуваат на овие несакани реакции, веднаш треба да се прекине со употребата на левофлоксацин и да се размисли за алтернативна терапија. Доколку кај пациентот се појават сериозни несакани реакции, како SJS, TEN или DRESS, при употребата на левофлоксацин, лекувањето со овој лек кај овие пациенти веќе никогаш повторно нема да смее да се практикува.

Дисгликемија
Како и кај сите кинолони, пријавени се нарушувања на гликозата во крвта, вклучувајќи хипогликемија и хипергликемија, коишто се појавуваат почесто кај повозрасните пациенти, вообичаено кај пациентите со дијабетес кои примаат истовремена терапија со орален хипогликемичен агенс (на пример, глибенкламид) или со инсулин. Пријавени се случаи на хипогликемична кома. Кај пациентите со дијабетес се препорачува внимателно следење на гликозата во крвта (видете го делот 4.8).
Доколку пациентот пријави нарушувања на гликозата во крвта, тогаш треба да се прекине терапијата со лекот Фовелид и да се размисли за алтернативна нефлуорокинолонска терапија.

Превенција на фотосензитизација
Пријавена е фотосензитизација при употреба на левофлоксацин (видете го делот 4.8). Се препорачува пациентите да не се изложуваат непотребно на силна сончева светлина или на вештачки УВ-зраци (на пример, ламба за сончање, солариум) за време на терапијата и 48 часа по прекинот на терапијата со цел да се спречи фотосензитизација.

Пациенти третирани со антагонисти на витамин К
Поради можно зголемување на коагулационите тестови (PT/INR) и/или крвавење кај пациентите третирани со левофлоксацин во комбинација со антагонисти на витаминот К (на пример, варфарин), кога овие лекови се даваат истовремено треба да се следат коагулационите тестови (видете го делот 4.5).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE MJETEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Психотични реакции
Пријавени се психотични реакции кај пациенти што примаат кинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин. Во многу ретки случаи тие напредувале до самоубиствени мисли и самоуништувачко однесување – понекогаш по само една доза левофлоксацин (видете го делот 4.8). Во случај пациентот да развие психотични реакции, употребата на левофлоксацинот треба да се прекине при појава на првите знаци на психотични реакции. Пациентите треба да се советуваат веднаш да го известат докторот. Треба да се размисли за алтернативна нефлуорокинолонска терапија и да се воведат соодветни мерки. Се препорачува претпазливост ако левофлоксацин се користи кај психотични пациенти или кај пациенти со историја на психијатриско заболување.

Продолжување на QT-интервалот
Треба да се внимава при употреба на флуорокинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин, кај пациенти со познати фактори на ризик за продолжување на QT-интервалот, како на пример:
- вроден синдром на долг QT;
- истовремена употреба на лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT-интервалот (на пр. антиаритмици од класа IA и III, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици);
- некоригирано електролитно нарушување (на пример, хипокалемија, хипомагнеземија);
- срцева болест (на пример, срцева слабост, миокарден инфаркт, брадикардија).
Постарите пациенти и жените може да бидат почувствителни на лекови коишто го продолжуваат QT-интервалот затоа треба да се внимава при употреба на флуорокинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин (видете ги деловите 4.2 – Постара популација, 4.5, 4.8 и 4.9).

Периферна невропатија
Кај пациентите што примале кинолони и флуорокинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин, биле пријавени случаи на сензорна или на сензомоторна полиневропатија со парестезии, хипоестезија, дизестезија или слабост. Пациентите што примаат левофлоксацин треба да се советуваат да го информираат својот доктор пред да продолжат со терапијата ако се појават симптоми на невропатија, како болка, печење, трпнење, вкочанетост или слабост, за да се спречи развој на потенцијално иреверзибилна состојба (видете го делот 4.8).

Хепатобилиарни нарушувања
Пријавени се случаи на хепатална некроза до фатална хепатална инсуфициенција при примена на левофлоксацин кај пациенти со тешки заболувања, на пр. сепса (видете го делот 4.8). Пациентите треба да се советуваат да прекинат со лекувањето и да контактираат со својот доктор ако се појават знаци и симптоми на хепатална болест, како анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или при појава на болки во абдоменот.

Егзацербација на мијастенија гравис
Флуорокинолоните, вклучувајќи го и левофлоксацинот, имаат невромускулно блокирачко дејство и може да ја влошат мускулната слабост кај пациентите со мијастенија гравис. Постмаркетиншките сериозни несакани реакции, вклучувајќи ги и смртните случаи и потребата за респираторна поддршка, се поврзани со употреба на флуорокинолони кај пациенти со мијастенија гравис. Левофлоксацин не се препорачува кај пациенти со позната историја на мијастенија гравис.

Нарушувања на видот
Ако се појави нарушување на видот, веднаш треба да се консултира офталмолог (видете ги деловите 4.7 и 4.8).

Суперинфекција
Употребата на левофлоксацин, особено ако е продолжена, може да резултира со прекумерен раст на отпорни микроорганизми. Ако се појави суперинфекција за време на терапијата, треба да се преземат соодветни мерки.

Интерферирање со лабораториски тестови
Кај пациентите третирани со левофлоксацин определувањето на опијати во урината може да даде лажнопозитивни резултати. Можеби ќе биде неопходно да се потврдат позитивните резултати за присуство на опијати со поспецифичен метод.

Левофлоксацин може да го инхибира растот на Mycobacterium tuberculosis и затоа може да даде лажнонегативни резултати во бактериолошката дијагноза на туберкулоза.

Аортна аневризма и дисекција и регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули
Епидемиолошките студии известуваат за зголемен ризик од аневризма и од дисекција на аортата, особено кај постарите пациенти, и од појава на регургитација на аортната и митралната валвула по земањето флуорокинолони. Пријавени се случаи на аневризма на аорта и дисекција, понекогаш со појава на руптура како компликација (вклучувајќи и случаи со фатален исход), како и случаи со појава на регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули кај пациенти што примаат флуорокинолони (видете го делот 4.8).

Флуорокинолоните треба да се користат само по внимателна процена на односот корист – ризик и по разгледување други терапевтски опции кај пациентите со позитивна семејна историја на аневризма или конгенитално заболување на срцевите валвули или кај пациентите со дијагностицирана аортна аневризма и/или со аортна дисекција или заболување на срцевите валвули или кога постојат и други фактори на ризик или предиспонирачки состојби за аневризма на аортата, за дисекција и за регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули (на пр. Марфанов синдром, Елерс-Данлосов синдром, Тарнеров синдром, Бехчетова болест, хипертензија, ревматоиден артритис); или дополнително за аневризма на аортата и дисекција (на пр. васкуларни нарушувања како Такајаши артеритис или артеритис на гигантските клетки, позната атеросклероза или Сјогренов синдром); или дополнително за регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули (на пр. инфективен ендокардитис).

Ризикот од појава на аневризма на аорта и дисекција, како и нивна руптура, може да биде зголемен кај пациенти што се третирани истовремено со терапија со системски кортикостероиди.

Во случај на ненадејна абдоминална болка, градна болка или болка во грбот, пациентите треба да се советуваат веднаш да се консултираат со доктор во одделот за итни случаи.

Пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат итна медицинска помош во случај на акутна диспнеја, нова појава на палпитации или развој на едем на абдоменот или на долните екстремитети.

Фовелид содржи боја сансет жолта којашто може да предизвика алергиски реакции.

Акутен панкреатитис
Можна е појава на акутен панкреатитис кај пациенти што земаат левофлоксацин. Пациентите треба да се информираат за симптомите коишто се карактеристични за акутен панкреатитис. На пациентите кај кои ќе се појави наузеја, малаксаност, абдоминална непријатност, акутна абдоминална болка или повраќање веднаш треба да им се направи медицинска евалуација. Доколку постои сомневање за акутен панкреатитис, употребата на левофлоксацин треба да се прекине, а доколку се потврди, не треба повторно да се почнува терапија со левофлоксацин. Потребна е претпазливост кај пациенти со историја на панкреатитис (видете го делот 4.8).

Нарушувања на крвта
Во текот на терапијата со левофлоксацин може да се развие инсуфициенција на коскената срцевина, вклучувајќи леукопенија, неутропенија, панцитопенија, хемолитична анемија, тромбоцитопенија, апластична анемија или агранулоцитоза (види дел 4.8). Ако постои сомневање за појава на некое од овие нарушувања на крвта, треба да се следи крвната слика. Во случај на абнормални резултати, треба да се размисли за прекин на терапијата со левофлоксацин.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Ефектот на други лекови врз дејството на лекот Фовелид

Соли на железо, соли на цинк, антациди што содржат магнезиум или алуминиум, диданозин
Апсорпцијата на левофлоксацин е значително намалена кога истовремено со таблетите левофлоксацин се применуваат соли на железо или антациди што содржат магнезиум или алуминиум, или диданозин (само диданозински формулации со алуминиум или со магнезиум коишто ги содржат како пуферски агенси). Истовремената примена на флуорокинолони со мултивитамински препарати што содржат цинк ја намалува нивната орална апсорпција. Се препорачува препаратите што содржат бивалентни или тривалентни катјони, како соли на железо, цинкови соли или антациди што содржат магнезиум или алуминиум, или диданозин (само диданозински формулации со алуминиум или со магнезиум коишто ги содржат како пуферски агенси), да не се земаат два часа пред или по примена на лекот Фовелид (видете го делот 4.2). Солите на калциум имаат минимален ефект врз оралната апсорпција на левофлоксацинот.

Сукралфат
Биорасположливоста на левофлоксацинот е значително намалена кога се применува заедно со сукралфат. Ако пациентот треба да прима и сукралфат и Фовелид, најдобро е да се примени сукралфат 2 часа по примената на лекот Фовелид (видете го делот 4. 2).

Теофилин, фенбуфен или слични нестероидни антиинфламаторни лекови
Во клиничка студија не се пронајдени фармакокинетички интеракции на левофлоксацин со теофилин. Меѓутоа, може да се случи изразено намалување на прагот на церебрални конвулзии кога кинолоните се даваат истовремено со теофилин, нестероидни антиинфламаторни лекови или со други агенси коишто го намалуваат прагот за појава на конвулзии. Концентрацијата на левофлоксацин е околу 13 % повисока во присуство на фенбуфен отколку кога се применува сам.

Пробенецид и циметидин
Пробенецид и циметидин имале статистички значаен ефект врз елиминацијата на левофлоксацинот. Реналниот клиренс на левофлоксацинот бил намален со циметидин (24 %) и со пробенецид (34 %). Тоа е затоа што и двата лека се способни за блокирање на реналната тубуларна секреција на левофлоксацинот. Сепак, кај тестираните дози во студијата, статистички значајните кинетички разлики веројатно нема да бидат од клиничка важност.
Потребна е претпазливост кога левофлоксацин се комбинира со лекови коишто влијаат на тубуларната бубрежна секреција, како пробенецид и циметидин, особено кај пациентите со нарушување на бубрезите.

Други релевантни информации
Клинички фармаколошки студии покажале дека фармакокинетиката на левофлоксацинот не била засегната во никоја клинички релевантна мера кога левофлоксацин бил применуван заедно со следните лекови: калциум карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

<u>Влијание на лекот Фовелид врз дејството на другите лекови</u>
Циклоспорин

Полуживотот на циклоспоринот бил зголемен за 33 % при истовремена употреба со левофлоксацин.

Антагонисти на витаминот К
Зголемени резултати од коагулационите тестови (PT/INR) и/или крвавење, кои може да бидат сериозни, биле пријавени кај пациенти третирани со левофлоксацин во комбинација со антагонист на витаминот К (на пример, варфарин) затоа коагулационите тестови треба да се следат кај пациентите третирани со антагонисти на витаминот К (видете го делот 4.4).

Лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT-интервалот
Левофлоксацин, како и другите флуорокинолони, треба да се користи со претпазливост кај пациентите што примаат лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT-интервалот, на пр. антиаритмици од класа IA и III, трициклични антидепресиви, макролиди и антипсихотици (видете го делот 4.4 – *Продолжување на QT-интервалот*).
Други релевантни информации
Во студија за фармакокинетичка интеракција, левофлоксацинот не влијаел на фармакокинетиката на теофилинот (што е проба-супстрат за CYP1A2), што укажува на тоа дека левофлоксацинот не е инхибитор на CYP1A2.

<u>Други видови интеракција</u>
Храна

Не постои клинички релевантна интеракција со храна. Филм-обложените таблети Фовелид може да се применуваат без оглед на внесувањето храна.

4.6 Плодност, бременост и доење
<u>Бременост</u>
Постојат ограничени податоци од употребата на левофлоксацин кај бремени жени. Студиите за животни не укажуваат на директни или на индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете го делот 5.3). Меѓутоа, во отсуство на

податоци од примена кај луѓето и поради експерименталните податоци коишто укажуваат на ризик од оштетување на носечките ’рскавици на растечкиот организам, левофлоксацин не смее да се употребува кај бремени жени (видете ги деловите 4.3 и 5.3).

Доење
Фовелид е контраиндициран кај доенчиња. Нема доволно информации за екскрецијата на левофлоксацинот во мајчиното млеко, сепак, други флуорокинолони се излачуваат во мајчиното млеко. Во отсуство на податоци за примена кај луѓето и поради тоа што експерименталните податоци укажуваат на ризик од оштетување на носечките ’рскавици на растечкиот организам при примена на флуорокинолоните, левофлоксацин не смее да се употребува кај доилки (видете ги деловите 4.3 и 5.3).

Плодност
Левофлоксацин не предизвикал нарушување на плодноста или на репродуктивните перформанси кај стаорците.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Фовелид има минимално или умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Некои несакани ефекти (на пример, вртоглавица/вертиго, сонливост, визуелни нарушувања) може да ја нарушат способноста на пациентот да се концентрира и да реагира и затоа може да претставува ризик во ситуации кога овие способности се од особена важност, на пример, возење автомобил или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Информациите дадени подолу се базираат на податоци од клинички студии кај повеќе од 8.300 пациенти и на широко постмаркетиншко искуство.

Несаканите дејства се класифицирани според следните фреквенции на појавување: многу чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100, < 1/10), невообичаени (≥ 1/1 000, < 1/100), ретки (≥ 1/10 000, < 1/1 000), многу ретки (< 1/10 000), не се познати (не може да се процени од достапните податоци).
Во рамките на секоја група, несаканите ефекти се прикажани по редослед на намалување на сериозноста.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Табела со несакани дејства:

Органски систем	**Чести (≥ 1/100, < 1/10)**	**Невообичаени (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Ретки (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Не се познати (не може да се процени од достапните податоци)**
Инфекции и инфестации		Фунгална инфекција, вклучувајќи инфекција со резистентен сој Candida		
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем		Леукопенија Еозинофилија	Тромбоцитопенија Неутропенија	Инсуфициенција на коскената срцевина вклучувајќи апластична анемија Панцитопенија Агранулоцитоза Хемолитичка анемија
Нарушувања на имунолошкиот систем			Ангиоедем Хиперсензитивност (видете го делот 4.4)	Анафилактичен шок[a] Анафилактоиден шок[a] (видете го делот 4.4)
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната		Анорексија	Хипогликемија, особено кај дијабетични пациенти Хипогликемична кома (видете го делот 4.4)	Хипергликемија (видете го делот 4.4)
Нарушувања на ендокриниот систем			Синдром на нарушено излачување на антидиуретични от хормон (SIADH)	
Психијатриски нарушувања*	Инсомнија	Анксиозност Збунетост Нервоза	Психотични реакции (на пр. халуцинации, параноја) Депресија Агитација Необични соништа Кошмари Делириум	Психотични нарушувања со самозагрозување, вклучувајќи самоубиствени идеи или обид за самоубиство (видете го делот 4.4) Манија
Нарушувања на нервниот	Главоболка Вртоглавиц	Сомноленција Тремор	Конвулзии (видете ги	Периферна сензорна невропатија (видете

Органски систем	Чести (≥ 1/100, < 1/10)	Невообичаени (≥ 1/1 000, < 1/100)	Ретки (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Не се познати (не може да се процени од достапните податоци)
систем*	а	Дисгеузија	деловите 4.3 и 4.4) Парестезии Нарушување на памтењето	го делот 4.4) Периферна сензорна моторна невропатија (видете го делот 4.4) Паросија, вклучувајќи аносмија Дискинезија Екстрапирамидално нарушување Агеузија Синкопа Бенигна интракранијална хипертензија Миоклонус
Нарушувања на сетилото за вид*			Визуелни нарушувања, како заматен вид (видете го делот 4.4)	Минливо губење на видот (видете го делот 4.4), Увеитис
Нарушувања на сетилото за слух и на лавиринтот*		Вертиго	Тинитус	Губење на слухот Оштетен слух
Срцеви нарушувања**			Тахикардија Палпитации	Вентрикуларна тахикардија, што може да резултира со срцев удар Вентрикуларна аритмија и torsade de pointes (пријавени се претежно кај пациенти со фактори на ризик за продолжување на QT-интервалот) Продолжен QT-интервал на EKG (видете ги деловите 4.4 и 4.9)
Васкуларни нарушувања**	Се однесува само при		Хипотензија	

Органски систем	Чести (≥ 1/100, < 1/10)	Невообичаени (≥ 1/1 000, < 1/100)	Ретки (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Не се познати (не може да се процени од достапните податоци)
	интравенска апликација: Флебитис			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Диспнеја		Бронхоспазма, Алергичен пневмонитис
Гастроинтестинални нарушувања	Наузеја Дијареја Вомитус	Абдоминална болка Диспепсија Флатуленција Констипација		Хеморагична дијареја којашто во многу ретки случаи може да биде показател за ентероколитис, вклучувајќи псевдомембранозен колитис (видете го делот 4.4) Панкреатитис
Хепатобилијарни нарушувања	Покачени хепатални ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Покачен билирубин во крвта		Жолтица и тешко нарушување на црниот дроб, вклучувајќи случаи со фатална акутна инсуфициенција на црниот дроб, првенствено кај пациенти со тешка основна болест (видете го делот 4.4) Хепатитис
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво[b]		Егзантема Пруритус Уртикарија Хиперхидроза	Реакција на лекот со појава на еозинофилија и системски симптоми (DRESS) (погледнете го делот 4.4, Фиксна ерупција предизвикана од лекот)	Токсична епидермална некролиза Стивенс-Џонсонов синдром Мултиформен еритем Фотосензитивна реакција (видете го делот 4.4) Леукоцитокластичен васкулитис Стоматитис,хиперпигментација на кожата
Мускулно-		Артралгија	Нарушување на	Рабдомиолиза

Органски систем	Чести (≥ 1/100, < 1/10)	Невообичаени (≥ 1/1 000, < 1/100)	Ретки (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Не се познати (не може да се процени од достапните податоци)
скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво*		Мијалгија	тетивите (видете ги деловите 4.3 и 4.4), вклучувајќи тендинитис (на пр. на Ахиловата тетива) Мускулна слабост што може да биде од значење кај пациенти со мијастенија гравис (видете го делот 4.4)	Руптура на тетивите (на пр. на Ахиловата тетива) (видете ги деловите 4.3 и 4.4) Руптура на лигамент Руптура на мускул Артритис
Ренални и уринарни нарушувања		Покачен креатинин во крвта	Акутна бубрежна слабост (на пр. поради интерстицијален нефритис)	
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација*	<u>*Се однесува само при интравенска апликација*</u> Реакција на местото на инфузија (вцрвенување и болка)	Астенија	Треска	Болка (вклучувајќи болка во грбот, болка во градите и во екстремитетите)

[a] Анафилактички и анафилактоидни реакции понекогаш може да се појават дури и по првата доза.
[b] Мукокутаните реакции понекогаш може да се појават дури и по првата доза.

Други несакани ефекти поврзани со примената на флуорокинолони се:
• напади на порфирија кај пациенти со порфирија.

*При употребата на кинолони и на флуорокинолони се пријавени многу ретки случаи на долготрајни (траат со месеци или со години), онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни несакани реакции на лекот коишто зафаќаат различни, понекогаш и повеќе, органски системи и сетилни органи (вклучувајќи тендинитис, руптура на тетивите, артралгија, болка во екстремитетите, нарушувања на одот, невропатии

придружени со парестезија, депресија, замор, нарушување на памтењето, нарушувања на сонот, нарушувања на слухот, видот и на мирисот), во некои случаи независно од постојните фактори на ризик (видете го делот 4.4).

**Пријавени се случаи на аневризма на аорта и дисекција, понекогаш со појава на руптура како компликација (вклучувајќи и случаи со фатален исход), како и случаи со појава на регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули кај пациенти што примаат флуорокинолони (видете го делот 4.4).

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете 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

Според студиите за токсичност кај животни или според клиничките фармаколошки студии направени со дози повисоки од терапевтските дози, најважните знаци коишто треба да се очекуваат по акутно предозирање со лекот Фовелид се симптоми од централниот нервен систем, како конфузија, вртоглавица, намалување на свеста и конвулзивни напади, зголемување на QT-интервалот, како и гастроинтестинални реакции, како на пр. гадење и мукозни ерозии.

Ефекти од ЦНС, вклучувајќи конфузна состојба, конвулзии, миоклонус, халуцинации и тремор, се забележани во постмаркетиншкото искуство.

Во случај на предозирање треба да се спроведе симптоматска терапија. Задолжителен е ЕКГ-мониторинг, поради опасноста од продолжување на QT-интервалот. Антациди може да се користат за заштита на мукозата на желудникот. Хемодијализата, вклучувајќи перитонеална дијализа и КАПД, не е ефикасна во отстранувањето на левофлоксацинот од телото. Нема специфичен противотров.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: кинолонски антибактериски лекови, флуорокинолони, Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (ATC): J01MA12.

Левофлоксацинот е синтетички антибактериски лек од флуорокинолонската класа и е S-енантиомер од рацемската супстанција офлоксацин.

Механизам на дејство
Како флуорокинолонски антибактериски лек, левофлоксацинот дејствува на комплексот ДНК-ДНК-гираза и на топоизомеразата IV.

Однос ФК – ФД

Степенот на бактерицидната активност на левофлоксацинот зависи од односот на максималната концентрација во серумот (Cmax) или од областа под кривата (AUC) и од минималната инхибиторна концентрација (MIC).

Механизам на отпорност
Отпорот на левофлоксацин се добива преку постепен процес со мутации на целните места во двете топоизомерази од тип II, ДНК-гираза и топоизомераза IV. Други механизми на отпор, како бариери за продирање (често присутни кај *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлуксни механизми, исто така, може да влијаат на подложноста на микроорганизмот на левофлоксацин.

Се забележува вкрстена отпорност помеѓу левофлоксацин и други флуорокинолони. Поради механизмот на дејство, генерално не постои вкрстена отпорност помеѓу левофлоксацин и други класи антибактериски агенси.

Гранични вредности
Препорачаните MIC-гранични вредности за левофлоксацин според EUCAST, одвојувајќи ги осетливите организми од осетливите организми со зголемена изложеност, и осетливите организми со зголемена изложеност од отпорните организми, се претставени во табелата подолу за MIC-тестирање (mg/l).

EUCAST-клинички MIC-гранични вредности за левофлоксацин (верзија 10.0; 2020-01-01):

Патоген	**Осетлив**	**Отпорен**
Enterobacterales	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Staphylococcus aureus *Coagulase-negative staphylococci*	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Enterococcus spp.[1]	≤4 mg/l	>4 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus groups A,B,C,G	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,06 mg/l	> 0.06 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,125 mg/l	> 0.125 mg/l
Helicobacter pylori	≤1 mg/l	>1 mg/l
Aerococcus sanguinicola and urinae[2]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Aeromonas spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
ФК – ФД гранични вредности коишто не се поврзани со ниту еден вид	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
1: Само за некомпликувани инфекции на уринарниот тракт. 2: Осетливоста може да се изведе врз основа на осетливоста на ципрофлоксацин.		

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ
AGJENCIA E BARNAVE DHE MJETEVE MJEKËSORE SHKUP

Преваленцијата на отпорност може да варира географски и со текот на времето за избраните видови, а локалните информации за отпорност се пожелни, особено кога се третираат сериозни инфекции. Доколку е потребно, треба да се побара стручен совет кога локалната преваленција на отпорност е таква што полезноста од лекот во барем некои видови инфекции е дискутабилна.

Вообичаено осетливи соеви
Аеробни грам-позитивни бактерии
Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus methicillin-susceptible
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, group C и G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Аеробни грам-негативни бактерии
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Анаеробни бактерии
Peptostreptococcus
Други
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Видови за кои стекнатата отпорност може да биде проблем
Аеробни грам-позитивни бактерии
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus резитентен на метицилин #
Коагулаза-негативен *Staphylococcus spp*
Аеробни грам-негативни бактерии
Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Анаеробни бактерии
Bacteroides fragilis

Повремено отпорни соеви

Аеробни грам-позитивни бактерии
Enterococcus faecium

Резистентниот на метицилин S. aureus најверојатно ќе има вкрстена резистентност кон флуорокинолоните, вклучувајќи го и левофлоксацинот.

5.2 Фармакокинетички својства

Апсорпција
Орално применетиот левофлоксацин брзо и речиси целосно се апсорбира со постигнување максимална концентрација во плазмата во рок од 1 до 2 часа. Апсолутната биорасположливост е 99 – 100 %.
Храната има мал ефект врз апсорпцијата на левофлоксацинот.
Стабилна состојба се постигнува во рок од 48 часа при дозирање од 500 mg еднаш или двапати дневно.

Дистрибуција
Околу 30 – 40 % од левофлоксацинот е врзан за серумскиот протеин.
Средниот волумен на дистрибуција на левофлоксацинот е приближно 100 l по единечна и по повторени дози од 500 mg, што укажува на распространета дистрибуција во телесните ткива.

Пенетрација во ткивата и во телесните течности
Се покажало дека левофлоксацинот навлегува во бронхијалната мукоза, во течноста на површината на епителната обвивка, во алвеоларните макрофаги, во ткивото на белите дробови, во кожата (во течноста во меурите), во простатичното ткиво и во урината. Сепак, левофлоксацинот има слаба пенетрација во цереброспиналната течност.

Биотрансформација
Левофлоксацинот се метаболизира во многу мала мера; метаболитите се дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Овие метаболити содржат < 5 % од дозата и се излачуваат со урината. Левофлоксацинот е стереохемиски стабилен и не подлежи на хирална инверзија.

Елиминација
По орална и по интравенска примена на левофлоксацин се елиминира релативно бавно од плазмата (t½: 6 – 8 ч.). Екскрецијата е првенствено преку бубрезите (> 85 % од применетата доза).

Средниот вкупен телесен клиренс на левофлоксацинот по единечна доза од 500 mg е 175 +/- 29,2 ml/min.
Не постојат големи разлики во фармакокинетиката на левофлоксацин по интравенска и по орална примена, што укажува на тоа дека оралниот и интравенскиот пат на примена се заменливи.

Линеарност
Левофлоксацинот има линеарна фармакокинетика во опсег од 50 до 1000 mg.

Посебни популации
Пациенти со ренална инсуфициенција

Фармакокинетиката на левофлоксацинот е под влијание на бубрежното нарушување. Со намалување на бубрежната функција се намалуваат реналната елиминација и клиренсот, а полувремето на елиминација се зголемува како што е прикажано во табелата подолу:

Фармакокинетика кај бубрежна инсуфициенција по единечна орална доза од 500 mg

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 – 49	50 – 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [ч.]	35	27	9

Постари пациенти

Не постојат значителни разлики во фармакокинетиката на левофлоксацинот кај младите и кај постарите лица, освен кај оние што се поврзани со разлика во клиренсот на креатининот.

Родови разлики

Одделни анализи кај машки и кај женски пациенти покажале мала разлика помеѓу половите во фармакокинетиката на левофлоксацинот. Нема докази дека овие родови разлики се од клиничка важност.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Неклиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционални студии за токсичност со единечна доза, токсичност со повторени дози, канцероген потенцијал и токсичност за репродукција и за развој.

Левофлоксацинот не предизвикува намалување на плодноста или на репродуктивните перформанси кај стаорците и неговиот единствен ефект врз фетусот бил одложено созревање како резултат на токсичност кај мајката.

Левофлоксацинот не предизвикал генетски мутации во бактериски клетки или во клетки на цицачи, но *ин витро* предизвикал хромозомски аберации во клетките на белите дробови на кинески ’рчко. Овие ефекти може да се припишат на инхибицијата на топоизомеразата II. *Ин виво*-тестовите (микронуклеус, сестрана хроматидна размена, непланирана ДНК-синтеза, доминантни смртоносни тестови) не покажале генотоксичен потенцијал. Студиите на глувци покажале дека левофлоксацин има фототоксична активност само во многу високи дози. Левофлоксацин не покажал никаков

генотоксичен потенцијал во анализата на фотомутагеност и го намалил развојот на туморот во студијата за фотокарценогеност.

Заедно со другите флуорокинолони, левофлоксацинот покажал ефекти врз ’рскавицата (меури и кариес) кај стаорци и кај кучиња. Овие наоди биле повеќе изразени кај младите животни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Таблетно јадро:
микрокристална целулоза
хидроксипропил целулоза
кросповидон
магнезиум стеарат
Филм-обвивка:
хипромелоза
индиго кармин (E132)
боја сансет жолта (E110)
железо оксид, црвен (E172)
макрогол 4000
титаниум диоксид (E171)
Дополнително: таблетите Фовелид од 500 mg содржат железо оксид, жолт (E172).

6.2 Инкомпатибилности

Нема податоци за инкомпатибилност.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!
Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Таблетите се спакувани во блистер (PVC/PE/PVDC/Al). Секој блистер содржи 5 или 10 таблети.
Кутијата содржи 5 или 10 таблети (1 блистер) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба на лекот

Делбената линија служи за адаптирање на дозата кај пациенти со бубрежно нарушување.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
СКОПЈЕ

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски бр. 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 310 40 00
факс: +389 2 310 40 21
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2024 г.