

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Абактал® 400 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 400 mg пефлоксацин во форма на пефлоксацин месилат дихидрат.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети (бели до бледо жолти долгнавести, биконвексни филм-обложени таблети)

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Пефлоксацин е индициран за третман на следните инфекции предизвикани од пефлоксацин-осетливи микроорганизми:

- Инфекции на уринарен тракт (вклучувајќи простатитис)
- Инфекции на респираторен тракт (акутни влошувања на хроничен бронхитис, влошување на цистична фиброза, здобиена во болница (носокомијална) пневмонија)
- Инфекции во оториноларингологија (хроничен синуситис, малигна отитис екстерна)
- Абдоминални и хепатобилијарни инфекции
- Сериозни бактериски гастроинтестинални инфекции
- Клицоносителство на *Salmonella*
- Инфекции на коски и зглобови (остеомиелитис предизвикан од грам-негативни микроорганизми)
- Инфекции на кожата и мекото ткиво предизвикани од стафилококи отпорни на стафилококен пеницилин
- Септикемија и ендокардитис



Yur

- Менингитис (ако предизвикувачкиот организам е осетлив единствено на пефлоксацин)
- Гонореа

Пефлоксацин е ефикасен за третман на инфекции кога се употребува сам или во комбинација со други антибиотици. Тој е исто така ефикасен за третман и профилакса на инфекции кај имунокомпромизирани пациенти.

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Вообичаената дневна доза кај возрасни изнесува 800 mg. Пефлоксацин треба да се администрира два пати дневно, една таблета од 400 mg секои 12 часа.

При инфекции на уринарниот тракт, една таблета се администрира на секои 24 часа, поради високата концентрација на пефлоксацин во урината. За да се избегнат гастроинтестинални нарушувања лекот треба да се зема со храна. За третман на некомплицирана гонореа **единечна доза од 800 mg пефлоксацин** е доволна и за машки и за женски пациенти.

Постари пациенти

Кај постари пациенти се препорачува намалување на дозата на пефлоксацин. Првиот ден од третманот се препорачува доза од 400 mg два пати на ден (на 12 часа). Понатаму, третманот се продолжува со 200 mg пефлоксацин два пати на ден (на секои 12 часа).

Пациенти со ренални нарушувања

Кај пациенти со оштетена бубрежна функција елиминацијата на пефлоксацин останува практично непроменета, бидејќи хепаталниот клиренс е главен пат на елиминација. Поради тоа не е потребно намалување на дозата кај пациенти со оштетена бубрежна функција. Пефлоксацин не се отстранува со хемодијализа, па според тоа, не е потребно дополнително дозирање на крајот од дијализата.

Пациенти со хепатални нарушувања

Кај пациенти со сериозна хепатална исуфициенција елиминацијата на пефлоксацин е значително продолжена, поради тоа, препорачаната дневна доза изнесува 400 mg секои 24 - 48 часа по одредувањето на серумските концентрации на пефлоксацин.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пефлоксацин е контраиндициран:

- Кај пациенти кои се хиперсензитивни на активната супстанција, на некоја од помошните супстанции или на некој друг кинолон;
- кај деца и адолесценти до 18 години во период на раст (поради ризик од сериозна артропатија, особено на големите зглобови);



- во случај на историја на повреда на тетивата предизвикана од кинолони (видете го делот 4.4 и 4.8);

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Хепатично нарушување

Дозирањето мора да биде соодветно намалено кај пациенти кои боледуваат од хепатично нарушување (видете го делот 4.2)

Фотосензитивност

Пефлоксацин може да предизвика фотосензитивни реакции. Пациентите треба да се предупредат да избегнуваат изложеност на сонце или УВ за време на лекувањето и до 4 дена по завршувањето на лекувањето (видете го делот 4.8 (исто така се препорачува употреба на заштитна облека или крема за сончање (со висок степен на УВ заштита).

Мускулноскелетен систем

Можна е појава на тендинитис кој може да доведе до руптура на тетивата и тоа особено на Ахиловата тетива, почесто кај постари лица. Бидејќи тендинитис, понекогаш билатерален може да се појави во рок од 48 часа од почетокот на лекувањето и бил забележани и до неколку месеци по прекинувањето на лекувањето. Долготрајното кортикостероидно лекување може да биде предиспозиција кај пациентот да се појави руптура на тетивата.

Со цел да се ограничи ризикот од тендинопатија, се препорачува:

- да се лекуваат постарите лица по внимателна проценка на односот корист-ризик;
- да се избегнува лекување со пефлоксацин кај пациенти со историја на тендинитис, кој се лекува со кортикостероиди или со енергични физички вежби.

Ризикот од руптура е поголем кога на болниот пациент во кревет, за почеток му е дозволено повторно да оди. Штом се започне лекувањето со пефлоксацин, се препорачува да се внимава на можна појава на болка или едема на ниво на Ахиловата тетива, особено кај ризични пациенти. Доколку се забележат вакви знаци, треба да се прекине употребата на пефлоксацин, заболените тетиви треба да мируваат и да се подржат со соодветна протеза или помошен дел за пета, дури и ако повредата е унилатерална. Се препорачува совет од специјалист (видете го делот 4.3, 4.5 и 4.8).

Пефлоксацин треба да се користи внимателно во случај на миастенија гравис (видете го делот 4.8).



Нервен систем

Пефлорксацин треба да се користи внимателно кај пациенти со историја на конвулзии или предиспонирачки фактори на појава на конвулзии (видете го делот 4.8).

Забележана е сензорна или сензомоторна периферна неуропатија кај пациенти кои примаат флуорокинолони, вклучувајќи пефлорксацин кои може да бидат брзи на почетокот. Пефлорксацин треба да се прекине ако пациентот почувствува симптоми на неуропатија со цел да се заштити од појава на иреверзибилна состојба (видете го делот 4.8)

Пефлорксацин мора да се користи внимателно кај постари лица во случај на намалена мозочна перфузија, промена на мозочната структура или удар.

Гастроинтестинален систем

Дијареа, особено ако е сериозна, постојана и/или крвава, за време или после лекувањето (вклучувајќи неколку недели по лекувањето) со Абактал може да биде симптоматична на *Clostridium difficile*- поврзана болест (CDAD). CDAD може да варира во сериозноста од умерен до опасен по живот, чијашто најсериозна форма е псеудомембранозен колитис (видете го делот 4.8). Затоа е важно да се зема во предвид оваа дијагноза кај пациенти со сериозна дијареа за време или по лекувањето со Абактал. Ако постои сомнеж за CDAD или е потврден Абактал треба веднаш да се прекине и да се започне со соодветна терапија без одложување. Анти-перисталтичните лекови се контраиндицирани во оваа клиничка состојба.

Кардијални нарушувања

Некои други супстанции од класата на флуорокинолони се поврзуваат со случаи на продолжување на интервалот на QT.

Хиперсензитивност

Хиперсензитивност и алергиски реакции вклучувајќи и анафилактични реакции може да се појават по лекување со пефлорксацин (видете го делот 4.8) и може да бидат опасни по живот. Ако дојде до такви реакции употребата на пефлорксацин треба да се прекине и да се даде соодветен медицински третман.

Дисгликемија

Како и со сите кинолони, дисгликемија може да се појави за време на лекувањето со пефлорксацин. Хипогликемијата е забележана обично кај дијабетичари кои истовремено употребуваат орален хипогликемичен агенс (пр. глибенкламид) или инсулин. Кај овие пациенти со дијабетес се препорачува внимателен надзор на глюкозата во крвта.

Дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Забележани се хемолитички реакции кај пациенти со дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа кој се лекува со флуорокинолони. Иако не е забележан ниеден случај на хемолита со пефлорксацин, овој антибиотик



треба да се избегнува кај овие пациенти и се препорачува употреба на терапевтска алтернатив, доколку е возможно. Доколку е потребно да се пропише овој лек, треба да се следи евентуалната појава на хемолиза.

Резистентност

Како и со другите антибиотици, употребата на пефлоксацин, особено ако е пролонгирана, може да резултира со прекумерен раст на не-осетливи организми. Редовна евалуација на состојбата на пациентот е неопходна. Ако дојде до секундарна инфекција за време на терапијата, треба да се превземат соодветни мерки.

Помошни супстанции

Овој лек може да се дава на пациенти со целијачна болест. Житниот квасец може да содржи глутен, но само во мали траги па затоа се смета безбеден за лицата со целијачна болест.

Интеракција со анализи

Кај пациенти кои се лекуваат со пефлоксацин, одредувањето на опијати во урината може да даде лажни позитивни резултати. Може да е потребно да се потврди тестот за присуство на опијати во урина со поспецифични методи.

Пефлоксацин не интерферира со тестот за ниво на глукоза во урина (глукозурија).

Нарушување на видот

Доколку се наруши видот или се појават некои други проблеми со очите, треба веднаш да се консултира очен специјалист.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Кортикостероиди

Поради ризик од тендинитис, истовремената употреба на пефлоксацин и кортикостероиди треба да се избегнува (видете го делот 4.4).

Теофилин

Истовремената употреба на пефлоксацин и теофилин може да предизвика мал пораст во серумската концентрација на теофилин. Ова може да доведе до несакани дејства предизвикани од теофилин кои ретко можат да бидат опасни по живот или фатални. При истовремената употреба, треба да се проверува серумската концентрација на теофилин и ако е потребно да се намалува дозата на теофилин.

Формирање на хелатен комплекс



Апсорбцијата на пефлоксацин е значително намалена кога железни соли или антациди кои содржат магнезиум или алуминиум или диданозин (само формулации на диданозин со пуфери кои содржат алуминиум или магнезиум) се даваат истовремено со Абактал таблети. Се препорачува Абактал да се зема најмалку 2 часа пред или 4-6 часа после употреба на препарати кои содржат дивалентни или тривалентни катјони како што се железни соли или антациди кои содржат магнезиум или алуминиум, или диданозин (само формулации на диданозин со пуфери кои содржат алуминиум или магнезиум) (видете го делот 4.2). Не постои интеракција со калциум карбонат.

Орални антикоагуланси

Истовремена употреба на пефлоксацин со варфарин може да го зголеми неговиот анти-коагулантен ефект. Постојат многу случаи на зголемување на оралната антикоагулантна активност кај пациенти кои примаат антибактериски агенси, вклучувајќи флуорокинолони. Ризикот може да варира во зависност од инфекцијата, возраста и општата состојба на пациентот така што влијанието на флуорокинолонот во зголемување на INR (меѓународен нормализиран однос) е тешко да се процени. Се препорачува INR редовно да се следи за време и кратко после истовремената употреба на пефлоксацин со орален антикоагуланс.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Постојат мал број податоци за употребата на пефлоксацин кај бремени жени. Истражувањата кај животните не индицираат директни или индиректни штетни дејства во однос на репродуктивната токсичност (видете го делот 5.3 Податоци за претклиничка безбедност).

Оштетувања на зглобовите се забележани кај деца третирани со кинолон, но не се забележани случаи на појава на заболување на зглобовите секундарно на ин-утеро изложеност.

Како заштитна мерка потребно е да се избегнува употребата на пефлоксацин за време на бременост.

Доење

Пефлоксацин се излучува во мајчиното млеко во висок процент (75% од серумската концентрација)

Поради потенцијалниот ризик од артикуларно оштетување, доењето треба да се прекине за време на лекувањето со пефлоксацин.

Плодност

Во супратерапевтски дози, пефлоксацин, употребен орално, предизвикува сперматогенезно оштетување кај стаорците и кучињата. Сепак, отсуството на дејство врз репродуктивноста (парење и плодност) била забележана кај



стаорци. Не постојат достапни податоци за влијание врз плодноста кај човекот.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Пациентите треба да се предупредат во врска со потенцијалните невролошки ефекти и да се советуваат да избегнуваат возење или управување со машини доколку се појават такви симптоми.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Честотата на несакани дејства произлегува од клиничките испитувања (вклучувајќи литература). Најчести несакани дејства забележани со пефлоксацин се: несоница, гастралгија, гадење, повраќање, уртикарија, атралгија и миалгија. Најсериозните несакани дејства вклучуваат: панцитопенија, анафилактичен шок, конвулзии, Stevens-Johnson синдром, Lyell синдром, влошување на миастенија гравис, руптура на тетивата и акутна ренална слабост.

Класа на системски орган	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Многу ретки ($< 1/10,000$)	Непозната честота (не може да се процени од расположливите податоци)
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Еозиноф илија	Тромбоцитопенија		Анемија, леукопенија, панцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем					Ангиедема, анафилактичен шок (видете го делот 4.4)



Класа на системски орган	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Многу ретки ($< 1/10,000$)	Непозната честота (не може да се процени од расположливите податоци)
Нарушувања на нервниот систем	Несоница	Вртоглавица, главоболки	Халуцинации т		Конфузија, конвулзии (видете го делот 4.4) дезориентација, интра-кранијална хипертензија (особено кај млади пациенти после продолжена употреба на пефлоксацин со добар исход кај повеќето случаи по завршувањето на лекувањето со пефлоксацин и соодветен третман), миоклонија, кошмари, парестезија, сензорна или сензомоторна периферна неуропатија (видете го делот 4.4) влошување на миастенија (видете го делот 4.4)
Гастроинтестинални нарушувања	Гастралгија, гадење и повраќање	Дијареа	Псевдомембранозен колитис (видете го делот 4.4)		



Класа на системски орган	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Многу ретки ($< 1/10,000$)	Непозната честота (не може да се процени од расположливите податоци)
Хепатобилијарни нарушувања			Зголемување на нивото на трансаминазите, алкални фосфатази, билирубинемија		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Уртикарија	Фотосензитивност (видете го делот 4.4)	Еритема, пруритус		Васкуларна пурпура, erythema multiforme, Stevens-Johnson синдром, Lyell синдром
Нарушувања на мускулоскелетното и сврзно ткиво	Артралгија, миалгија				Тендинитис, руптура на тетивата (видете го делот 4.3 и 4.4 ефузија на зглобови)
Ренални и уринарни нарушувања				Акутна ренална слабост	

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Прекумерна доза на пефлоксацин може да резултира воглавно со гадење, конфузија, психотични реакции, агитација, повраќање, а во сериозни случаи исто така и влошена свесност и конвулзии. Неопходно е испирање на желудникот и адсорпција на активен медицински јаглен, оддржување на соодветна хидратација и внимателно набљудување на пациентот. Третманот е симптоматски.

Хемодијализата не е соодветен метод за елиминација на кинолони од организмот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

Фармакотерапевтска група: кинолонски антимикиробик, пефлоксацин
АТС код: J01MA03



5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Пефлоксацин е синтетски антибактериски лек од кинолонската група.

Механизам на дејство

Антибактерискиот механизам на дејство е базиран на инхибицијата на репликација на дезоксирибонуклеинска киселина (ДНА).

Пефлоксацин ја инхибира бактериската ДНК репликација преку инхибиција на топоизомераза II (ДНК гираза), која е одговорна за ДНК разградувањето.

Гиразата е важен бактериски ензим кој содржи две А субединици и две Б субединици. ДНК гиразата го катализира раздвојувањето на негативните суперхелични вериги и овозможува создавање на ковалентно врзани вериги кои лесно се сместуваат во бактериската клетка. Било сугерирано дека пефлоксацинот, како и другите кинолони, може специфично да се врзува не само за ДНК гираза, туку и за ДНК и ДНК гираза комплексот.

Кинолоните исто така ја инхибираат топоизомераза IV која е структурно блиска со ДНК гираза. Меѓутоа, останува да се разјасни дали таа исто така допринесува за антибактериското дејство на кинолоните.

Гранични вредности

За пефлоксацин MIC вредностите $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ се сметаат за чувствителни, додека MIC вредностите $>4 \mu\text{g/ml}$ се сметаат за отпорни. Бактериите обично се сметаат за чувствителни при $\text{MIC}_{90} \leq 2 \mu\text{g/ml}$, додека при MIC_{90} вредности >2 но $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ за умерено осетливи.

Микроорганизми осетливи на пефлоксацин (MIC < 2 $\mu\text{g/ml}$)
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp</i>
<i>Enterobacter spp</i>
<i>Serratia spp</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Indole positive proteus</i>
<i>Citrobacter spp</i>
<i>Salmonella spp</i>
<i>Shigella spp</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae.</i>
Умерено осетливи (2 $\mu\text{g/ml}$ < MIC < 4 $\mu\text{g/ml}$)
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>pneumococci</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter spp</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Mycoplasma</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Генерално резистентни на пефлоксацин (MIC > 4 $\mu\text{g/ml}$)
<i>gram-negative anaerobes</i>
<i>Spirochetes</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>



5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција и плазма концентрации

После перорална администрација на 400 mg пефлоксацин тој речиси целосно се апсорбира. Максималните плазматски концентрации од околу 4,3 микрограми/ml, се постигаат за околу 1,5 часа.

Со администрација на повторени дози на пефлоксацин од 400 mg два пати дневно, максимални и минимални серумски концентрации се постигнуваат после 48 часа: максималните серумски нивоа биле помеѓу 7,9 и 10 микрограми/ml а серумски нивоа, пред следната доза 3.8 микрограми/ml.

Дистрибуција

Приближно 20 до 30 % од пефлоксацинот е врзан за плазматските протеини. Волуменот на дистрибуција е околу 1,7 l/kg после администрација на 400 mg пефлоксацин. Пефлоксацинот после перорална и интравенозна администрација брзо се дистрибуира низ ткивата и телесните течности.

Метаболизам

Пефлоксацинот се метаболизира во хепарот. Двата главни метаболити се N-деметил пефлоксацин и пефлоксацин-N-оксид. Само N-деметил пефлоксацин покажува антибактериска активност, која е слична на пефлоксацин. Плазматските концентрации на овој метаболит меѓутоа се повисоки: 2-3% од концентрацијата на пефлоксацин.

Екскреција

Непроменетиот пефлоксацин, заедно со неговите 2 главни метаболити се екскретира преку бубрегот, односно 59% од администрираната доза. Всушност, 60% од дозата се екскретира преку урината и 40% преку фецесот. N-деметил пефлоксацин се екскретира 20%, а пефлоксацин-N-оксид 16,2% од администрираната доза. Пефлоксацин и неговите метаболити се екскретираат во тек на 48 часа. Пефлоксацин се екскретира во жолчката како непроменет пефлоксацин, конјугиран дериват со глукуронска киселина и N-оксид дериват. 20 до 30% од пефлоксацинот и неговите метаболити се екскретира преку жолчката. Полуживотот на елиминација изнесува 10,5 часа после поединечна доза. После администрација на повеќекратна доза тој се зголемува и изнесува 12,3 часа.

Фармакокинетика кај специјална популација

Влошената бубрежна функција не влијае на плазматската концентрација на пефлоксацин; биолошкиот полуживот не зависи од нивото на оштетувањето.

Кај пациенти со влошена хепатална функција плазматскиот клиренс на пефлоксацин е значително намален и поради тоа биолошкиот полуживот е продолжен. Поголеми количини на непроменет пефлоксацин се екскретираат во урината.

5.3 ПРЕДКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ



Акутна токсичност

Студиите за акутна токсичност кај глувци, стаорци и зајаци откриле минимална акутна токсичност. Вредностите на ЛД₅₀ за пефлоксацин биле: кај глувци 1000 mg/kg после перорална апликација и 255 mg/kg после интравенозна апликација; кај стаорци 2400 mg/kg после перорална апликација и 300 mg/kg после интравенозна апликација.

Хронична токсичност

Долготрајни студии на токсичност со траење од 12 месеци кај кучиња не покажале никакви абнормалности со дози од 25 и 50 mg/kg. Повисоки дози од 100 mg/kg предизвикале непросирност на леќата, некое тестикуларно оштетување и ерозии на рскавицата на зглобот кај млади животни.

Мутагенеза, карциногенеза, оштетување на фертилитет

Многу *ин витро* и *ин vivo* тестови покажале дека пефлоксацин нема мутагено и генотоксично дејство.

2 годишна студија за карциногеност покажала зголемување во бројот на бенигни тумори, но немало зголемување во бројот на малигни тумори.

Студиите за фертилитет и репродукција покажале дека дневни дози до 400 mg/kg не предизвикуваат тератогено дејство. Дози до 100 mg/kg не го менуваат фертилитетот кај машки стаорци.

И покрај фактот дека пефлоксацин ја минува плаценталната бариера, немало значителни фетусни малформации кои би ја придружиле администрацијата на пефлоксацин кај зајаци и стаорци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОЕДИНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро: колоидна анхидридна силика, пченкарен скроб, лактоза монохидрат, магнезиум стеарат, повидон, натриум скроб гликолат, талк
Обвивка; метил хидроксипропилметил целулоза, макрогол 400, талк, титаниум диоксид Е 171, карнауба восок

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не постојат.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години

Лекот не треба да се употребува по истекот на рокот на траење означен на пакувањето.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот се чува на температура до 25°C, заштитен од светлина и влага.

Лекот се чува на места достапни за деца.



6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

Кутија, блистер (Alu/PVC фолија) со 10 таблети од 400 mg (1x10)

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА/РАКУВАЊЕ

Нема специјални инструкции.

7. НОСИТЕЛ ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-3393/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

23.11.1995 год., 27.10.2014 год.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2015 година.

