

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОДУКТ

Абактал® 400 mg/5 ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

5 ml раствор за инјектирање (1 ампула) содржи 400 mg пефлоксацин во форма на пефлоксацин месилат.

1 ml раствор за инјектирање содржи 80 mg пефлоксацин во форма на пефлоксацин месилат.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјекции (жолтеникав до жолт и зеленкаст до зелен бистар раствор, практично без видливи партикли)

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



- Превенција на инфекции при хируршки зафати
Пефлоксацин е ефикасен за третман на инфекции кога се употребува сам или во комбинација со други антибиотици.
Тоа е исто така ефикасен за третман и профилакса на инфекции кај имунокомпромизирани пациенти.

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Абактал треба да се администрира како бавна 1-часовна интравенозна инфузија, 400 mg секои 12 часа. Содржината на една ампула (400 mg) се разредува со 250 ml на 5 % глюкоза. Абактал не треба да се разредува со раствор на натриум хлорид или било кој друг раствор кој содржи хлоридни јони.

Со цел побрзо да се постигнат високи дози на пефлоксацин, доза од 800 mg може да се администрира во почетокот од третманот.

За превенција од инфекции при хируршки зафати се препорачуваат 400 - 800 mg на пефлоксацин еден час пред зафатот.

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.

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 поради 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.
Дозата кај пациенти со влошена хепатална функција изнесува 8 mg/kg телесна тежина администрирана како 1-часовна интравенозна инфузија:

- еднаш дневно (жолтица)
- секои 36 часа (асцити)
- секои 48 часа (жолтица и асцити)

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пефлоксацин е контраиндициран:

- Кај пациенти кои се хиперсензитивни на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции;



- за време на бременост;
- кај мајки кои дојат;
- 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).

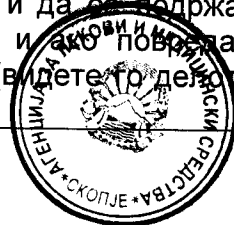
Мускулноскелетен систем

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 поддржат 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

Пефлоксацин 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 пефлоксацин кои може да бидат брзи на почетокот. Пефлоксацин треба да се прекине ако пациентот почувствува симптоми на неуропатија со цел да се заштити од појава на иререверзибилна состојба (видете го делот 4.8)

Пефлоксацин 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 псевдомембранозен 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 пефлоксацин (видете го делот 4.8) и може да бидат опасни по живот. Ако дојде до такви реакции употребата на пефлоксацин 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 пефлоксацин. Хипогликемијата е забележана обично кај дијабетичари кои истовремено употребуваат орален хипогликемијен агенс (пр.глибенкламид) или инсулин. Кај овие пациенти со дијабетес се препорачува внимателен надзор на глукозата 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 хемолиза со пефлоксацин, 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.

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 глюкоза во урина (глюкозурија).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Кортикостероиди

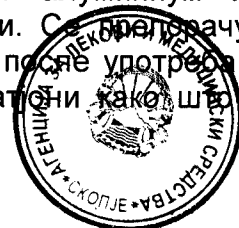
Поради ризик од тендинитис, истовремената употреба на пефлоксацин и кортикостероиди треба да се избегнува (видете го делот 4.4).

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 катиони 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					Ангиоедема, анафилактичен шок



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 пefлоксацин со добар исход кај повеќето случаи по завршувањето на лекувањето со пefлоксацин 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, билирубинемиа		
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

Прекумерена доза на пefлоксацин може да резултира воглавно со неуропсихијатриски симптоми и знаци кај пациенти со постоечко ренално нарушување предизвикано од хроничен интерстицијален нефритис. Потребно е одржување на соодветна хидратација и внимателно набљудување на пациентот. Третманот е симптоматски. Хемодијализата не е соодветен метод за елиминација на кинолони од телото.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

Фармакотерапевтска група: кинолонски антимикиробик, пefлоксацин
АТС код: J01MA03

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Пefлоксацин 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

Фармакокинетиката на интравенски администрираниот пефлоксацин е слична на перорално администрираниот. Со администрација на повторени дози на пефлоксацин од 400 mg еднаш или два пати дневно кај здрави доброволци, максималните плазматски концентрации изнесувале 5,8 микрограми/ml веднаш после инфузијата, и 1,49 микрограми/ml, 12 часа после инфузијата. После 10-тата доза, средниот пик и серумските изнесувале биле 9,55 микрограми/ml и 4.22 микрограми/ml, соодветно.

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 зайци откриле минимална акутна токсичност. Вредностите на LD₅₀ за пефлоксацин биле



кај глумци 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 непроѕирност на леката, некое тестикуларно оштетување и ерозии на рскавицата на зглобот кај млади животни.

Мутагенеза, карциногенеза, оштетување на фертилитет

Многу *ин vitro* 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

Аскорбинска киселина, бензил алкохол, натриум едетат, натриум хидрогенкарбонат (за рН прилагодување), натриум метабисулфит, вода за инјекции

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Абактал не треба да се раствара со раствор на натриум хлорид или раствор кој содржи хлоридни јони. Содржината на една ампула треба да се раствара со 250 ml на 5% раствор на гликоза.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот треба да се чува на температура до 25°C, заштитен од светлина. Лекот се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

Безбојни стаклени ампули, внатрешната површина со хидрофобна отпорност во согласност со ISO 4802, кутија со 10 ампули со 100mg/5ml пефлоксацин во форма на пефлоксацин месилат.



6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА/РАКУВАЊЕ

Видете го делот 4.2

7 . НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

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

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ
15-3392/14

**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

Август 2017

