

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Doxycyclin Alkaloid[®]/Доксициклин Алкалоид[®] 100 mg капсули, тврди

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 115.414 mg доксициклин хиклат (еквивалентен на 100 mg доксициклин).

Помошни супстанции со потврдено дејство: портокалова боја Е 110 и црна боја Е 151,

За целосната листа на помошните супстанции, видете ја точката 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Капсули, тврди.

Тврди желатински капсули №2, исполнети со жолт прашок. Боја на капсулите: мат темнозелено тело и мат темнозелена капа.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Доксициклин Алкалоид се покажал како клинички ефикасен во третманот на различни типови инфекции предизвикани од осетливи соеви на грам-позитивни и грам-негативни бактерии, како и некои други соеви на микроорганизми.

Инфекции на респираторниот систем

Пневмонија и други долнореспираторни инфекции предизвикани од осетливи соеви на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и од други причинители. Се применува за терапија на пневмонија предизвикана од *Mycoplasma pneumoniae*, како и за терапија на бронхитис и на синуситис предизвикани од осетливи микроорганизми.



Инфекции на уринарниот систем

Инфекции предизвикани од осетливи соеви на *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* и други.

Сексуално преносливи болести

Инфекции предизвикани од *Chlamydia trachomatis*, вклучувајќи некомплицирани уретрални, ендоцервикални и ректални инфекции, како и негонореичен уретритис предизвикан од *Ureaplasma urealyticum*. Се користи при шанкроид, ингвинален гранулум и венеричен лимфогранулум. Доксициклилот е алтернативен лек за терапија на гонореја и на сифилис, во случаи кога пеницилинот е контраиндициран.

Доксициклин е член на тетрациклиничката група антибиотици и затоа може да биде корисен за третман на инфекции коишто одговараат на третманот со други тетрациклини, како што се:

Инфекции на очите

Предизвикани од осетливи соеви на гонококи, стафилококи и *Haemophilus influenzae*.

Доксициклилот е индициран за третман на трахом, иако причинителот секогаш не се елиминира, што се докажало со имунофлуоресценција.

Инфекции предизвикани од рикеции

Пегав тифус предизвикан од рикеции (Rocky Mountain spotted fever), тифусната група на трески, Q-треска, ендокардитис предизвикан од *Coxiella* и трески коишто се пренесуваат преку убод од крлеж (tick fevers).

Други инфекции

Пситакоза, колера, мелиодоза, лептоспироза, други инфекции предизвикани од осетливи соеви на *Yersinia species*, *Brucella species* (во комбинација со Стрептомицин), *Clostridium species*, *Francisella tularensis* и маларија резистентна на хлорокин (предизвикана од *Plasmodium falciparum*). Доксициклилот е индициран за профилакса на следните состојби: пегав тифус, патничка дијареја (ентеротоксична *Escherichia coli*), лептоспироза.

За соодветна употреба на антибактериските лекови потребно е да се земат во обсир официјалните локални водичи за третман на инфективни заболувања.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Капсулите доксициклил се земаат перорално, со доволно количество течност и во стоечка положба за да се избегне иритација и улцерација на хранопроводот. Доколку се појави иритација на желудникот, се препорачува доксициклилот да се зема со храна или со млеко. Студиите покажуваат дека апсорпцијата на доксициклилот не е значајно засегната при истовремена примена на храна и млеко.

Возрасни и деца на возраст од 12 до 18 години

Вообичаена доза доксициклил е 200 mg првиот ден (како една или како поделена доза) придружена со доза на одржување од 100 mg дневно. При тешки инфекции кај возрасни треба да се продолжи со доза од 200 mg/ден.



Надминувањето на препорачаните дози може да резултира со зголемена инциденца на несаканите дејства. Терапијата треба да продолжи уште најмалку 24 до 48 часа, сè до смирување на симптомите и на температурата.

При третман на стрептококни инфекции терапијата треба да продолжи уште 10 дена за да се превенира развој на ревматска треска и гломерулонефритис.

Препорачани дози при специфични инфекции:

Сексуално преносливи заболувања

100 mg двапати дневно 7 дена се препорачува при следните инфекции: некомплицирани гонококни инфекции (освен аноректални инфекции кај мажи); некомплицирана уретрална, ендоцервикална или ректална инфекција предизвикана од *Chlamydia trachomatis*; не-гонококен уретритис предизвикан од *Ureaplasma urealyticum*. Акутен епидидимоортитис предизвикан од *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoea* 100 mg двапати дневно, 10 дена.

Примарен и секундарен сифилис: 300 mg дневно поделен во дози за најмалку 10 дена.

Повратна треска којашто се пренесува со вошки и со крлежи

Единечна доза од 100 mg или од 200 mg, зависно од тежината.

Третман на маларија резистентна на хлорокин (предизвикана од *Plasmodium falciparum*) 200 mg дневно најмалку 7 дена. Зависно од тежината на инфекцијата, брзодејствувачки шизонтицид како кинин секогаш треба да се дава со доксициклин; препорачаните дози за кинин зависат од маларичното подрачје.

Профилакса на маларија

100 mg дневно кај возрасни и кај деца над 12-годишна возраст. Профилаксата може да започне 1 – 2 дена пред патувањето во маларичното подрачје, продолжува за време на патувањето и продолжува 4 недели по напуштањето на маларичното подрачје. За моменталната географска резистенција и за соодветната хемопрофилакса можете да се информирате од водичите на Референтната лабораторија за маларија објавени на British National Formulary (BNF).

Превенција на пегав тифус

200 mg како единечна доза.

За превенција на патничка дијареја кај возрасни

200 mg првиот ден од патувањето (како единечна доза или 100 mg на секои 12 часа) придружен со 100 mg дневно за време на престојот. Податоците за профилактичката употреба на овој лек по 21. ден не се достапни.

За превенција на лептоспироза

200 mg еднаш неделно за време на престојот во тоа подрачје и 200 mg на крајот на патувањето. Податоците за профилактичката употреба на овој лек по 21. ден не се достапни.



Деца под 12-годишна возраст

Не се препорачува употреба кај деца под 12-годишна возраст.

Постари лица

Доксициклилот може да се препишува во вообичаени дози без посебни предупредувања. Не е потребно приспособување на дозата при бубрежно оштетување.

Нарушување на бубрежната функција

Досегашните студии не покажале дека примената на доксициклил во вообичаени дози може да доведе до прекумерна акумулација на антибиотикот кај пациенти со нарушување на бубрежната функција. Исто така досегашните студии со доксициклил не покажале дека антианаболичното дејство на тетрациклините може да предизвика зголемување на уреата во крвта. Хемодијализата не влијае на серумскиот полуживот на доксициклилот.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на доксициклил, тетрациклини или на некои од експицентите наведени во делот 6.1;
- Бременост (се покажало дека ризикот од употребата на тетрациклините за време на бременоста е главно поврзан со развојот на забите и со скелетниот развој (видете го делот 4.4 за употребата за време на развојот на забите)).
- Лактација (тетрациклините се екскретираат во мајчинот млеко и поради тоа се контраиндицирани за време на доенјето).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Употреба кај пациенти со нарушување на хепаталната функција

Доксициклил треба да се применува со претпазливост кај пациенти со хепатални нарушувања и кај оние пациенти кои примаат потенцијално хепатотоксични лекови. Нарушување на хепаталната функција ретко се пријавува и било предизвикано од орална и од парентерална примена на тетрациклини, вклучувајќи го и доксициклилот.

Употреба кај пациенти со нарушување на бубрежната функција

Излачувањето на доксициклилот преку бубрезите е 40 %/72 часа кај испитаниците со нормална бубрежна функција. Процентуалната екскреција може да падне до толку ниско ниво 1,5 %/72 часа кај испитаниците со тешка ренална инсуфициенција (креатинин клиренс до 10 ml/min). Студиите не покажале значајна разлика во серумскиот полуживот на доксициклилот кај испитаниците со нормална и со тешко нарушенa бубрежна функција. Хемодијализата не влијае на серумскиот полуживот на доксициклилот. Антианаболично дејство на тетрациклините може да предизвикаат зголемено ниво на уреа во крвта. Досегашните студии не покажуваат дека антианаболичниот ефект се случува при примена на доксициклил кај пациенти со нарушување на бубрежната функција.



Фотосензитивност

При терапија со тетрациклини, вклучувајќи и доксицилин, може да се појават фотосензитивни реакции коишто се манифестираат со опекотини предизвикани од сонце. Пациентите кај кои постои можност за експозиција на директна сончева светлина или на УВ-светлина треба да бидат предупредени за можноста за настанување на ваква реакција, а терапијата треба да се прекине ако се појави еритема.

Прекумерен раст на микроорганизми

Употребата на антибиотици може понекогаш да резултира со прекумерен раст на неосетливи микроорганизми, вклучувајќи и кандида. Ако се појави резистентен микроорганизам, антибиотикот треба да се прекине и да се даде соодветна терапија. Псевдомембранизен колитис се појавува при користење на речиси сите антибактериски средства, вклучително и доксицилин, и опфаќа од благи до животозагрозувачки форми. Важно е да се препознае оваа дијагноза кај пациенти кај кои клинички се појавува дијареја по примена на антибактериски средства.

Дијареја предизвикана од *Clostridium difficile* е пријавувана при употребата на речиси сите антибиотици, вклучувајќи го и доксицилинот и според тежината може да биде од лесна дијареја до фатален колитис. Третманот со антибактериските средства влијае на нормалната флора од колонот доведувајќи до прекумерен раст на *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* создава токсини А и Б, кои придонесуваат за настанувањето на дијарејата. Соевите на *Clostridium difficile* кои прекумерно создаваат токсини, предизвикуваат зголемен морбидитет и морталитет, поради што овие инфекции може да бидат неосетливи на антимикробната терапија и да има потреба од колектомија. Овој тип дијареја треба да се земе предвид кај сите пациенти со дијареја кои претходно примале антибиотска терапија. Неопходно е внимателно земање на анамнезата откако е пријавена појавата на дијарејата до повеќе од два месеци од примената на антибактериското средство.

Езофагитис

Случаите на езофагитис и езофагеалните улцерации се пријавувани кај пациенти кои земале тетрациклини во форма на капсули и на таблети, вклучувајќи го и доксицилинот. Најголем дел од овие пациенти ги земале лековите непосредно пред спиење или со несоодветно количество течност.

Испупчување на фонтанелите

Испупчување на фонтанелите кај доенчињата и бенигната интракранијална хипертензија кајadolесцентите и кај возрасните се пријавувани кај лицата кои примале целосни тераписки дози. Овие состојби исчезнуваат брзо по прекинувањето на употребата на лекот.

Порфирија

Пријавени се ретки случаи на порфирија кај пациенти кои примале тетрациклини.



Венерични заболувања

При третман на венерични заболувања и сусспектно постоење на сифилис, треба да се применат соодветни дијагностички постапки, вклучувајќи и микроскопија на темно поле. Во тие случаи треба да се прават месечни серолошки тестови, најмалку 4 месеци.

Инфекции со бета-хемолитични стрептококи

Инфекциите предизвикани од бета-хемолитични стрептококи од група А треба да се лекуваат најмалку 10 дена.

Мијастенија гравис

Поради потенцијалот за слаба невромускулна блокада, потребно е внимателна примена на тетрациклини кај овие пациенти.

Системски лупус еритематозус

Тетрациклините можат да предизвикаат егзацербација на системскиот лупус еритематозус.

Реакција Јариш-Херксхајмер

Кај некои пациенти со инфекции предизвикани од спирохети може да се појави реакција Јариш-Херксхајмер, непосредно по започнувањето на терапијата со доксициклин.

Пациентите треба да бидат информирани дека ова обично е самоограничуваčка последица на третманот на спирохетни инфекции со антибиотици.

Метоксифлуран

Се препорачува претпазливост при примена на тетрациклини со метоксифлуран (видете го делот 4.5).

Педијатриска популација

Употребата на тетрациклините за време на развојот на забите (во бременоста, во периодот на дојење и во периодот на детство до 12 години) може да предизвика постојана промена на бојата на забите (жолто-сиво-кафеава). Ова несакано дејство е почесто при долготрајна примена на овие лекови, но и при повторувани краткотрајни третмани. Забележана е и хипоплазија на забниот емајл.

Доксициклинот може да се употреби кај педијатриски пациенти на возраст помала од 8 години само во случај кога ќе се процени дека потенцијалната корист ги надминува ризиците кај тешки, животозагрозувачки состојби (на пр. антракс, пегав тифус предизвикан од рикеции – „Rocky Mountain spotted fever“), особено кога нема друга адекватна алтернативна терапија.

И покрај тоа што ризикот од постојана промена на бојата на забите е мал кај деца на возраст од 8 до 12 години, употребата на доксициклин треба внимателно да се процени и да се оправда во ситуации каде што други лекови не се достапни, не се ефективни, или се контраиндицирани.



4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Истовремената примена со антациди што содржат алуминиум, калциум, магнезиум или со други лекови коишто ги содржат овие катјони, како и со лекови што содржат орален цинк, железни соли или препарати на бизмут, може значајно да ја намали апсорпцијата на доксициклини. Лековите треба да се даваат одвоено.

Ерготамин и метисергид

Постои зголемен ризик од ерготизам при истовремена примена на доксициклини со ерготамин и метисергид.

Метотрексат

Доксициклиниот го зголемува ризикот од метотрексатната токсичност поради што овој лек треба да се препишува со претпазливост.

Каолин и сукралфат може да ја намалат апсорпцијата на доксициклиниот.

Квинаприлот содржи магнезиум карбонат коишто може да влијае на апсорпцијата на доксициклиниот.

Бидејќи бактериостатските лекови може да реагираат со бактерицидната активност на пеницилиините, се препорачува да се избегнува истовремена примена на доксициклини со пеницилиин.

Пријавувани се случаи на продолжено протромбинско време кај пациенти кои примале варфарин и доксициклини. Тетрациклините ја намалуваат протромбинската активност во плазмата поради што неопходно е намалување на дозата на антикоагулантот при истовремена употреба.

Серумскиот полуживот на доксициклиниот може да биде скратен при истовремена употреба на барбитурати, карбамазепин, примидон или фенитоин поради што потребно е зголемување на дневната доза доксициклини.

Доксициклини преку непознат механизам може да ги зголеми концентрациите на циклоспорин во крвта, при истовремена апликација.

Лековите кои ги индуцираат хепаталните ензими како рифампицинот може да го забрзаат разградувањето на доксициклиниот, со што се намалува неговиот полуживот што ќе резултира со подтераписки концентрации. Потребно е следење при истовремена употреба и зголемување на дозата доксициклини.

Треба да се избегнува истовремена употреба на доксициклини и ретиноид поради зголемениот ризик од бенигна интракранијална хипертензија.

Истовремената употреба на тетрациклини и метоксифлуран може да резултира со фатална ренална токсичност (видете го делот 4.4).

Антибактериските лекови ја инактивираат оралната тифоидна вакцина поради што треба да се избегнува примена на оваа вакцина при третман со доксициклини.

Во тек на терапијата со доксициклини треба да се избегнува употреба на алкохолни пијалаци, бидејќи алкохолот може да го намали ефектот на доксициклиниот.

Лабораториски испитувања

Можно е лажно зголемување на уринарните катехоламини како резултат на интерференција со флуоресцентните тестови.



4.6 Бременост и доење

Бременост

Доксицилинот е контраиндициран во текот на бременоста. Се покажало дека ризикот од употребата на тетрациклините за време на бременоста е главно поврзан со развојот на забите и со скелетниот развој. Употребата на тетрациклините за време на развојот на забите (во бременоста, во период на доење и во периодот на детството до 12 години) може да предизвика постојана промена на бојата на забите (жолто-сиво-кафеава). Ова несакано дејство е почесто при долготрајна примена на овие лекови, но и при повторувани краткотрајни третмани. Забележана е и хипоплазија на забниот емајл. Доксицилинот е контраиндициран кај овие пациенти.

Доење

Тетрациклините се екскретираат во мајчинот млеко поради што се контраиндицирани за време на доењето.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Не постојат докази дека лекот може да влијае врз способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Следните несакани дејства се забележани кај пациенти кои примале тетрациклини, вклучувајќи го и доксицилинот.

Инфекции и инфестации

Суперинфекција: како и другите антибиотици, прекумерниот раст на неосетливи бактерии може да предизвика кандидијаза.

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Хемолитична анемија, тромбоцитопенија, неутропенија, порфирија и еозинофилија се пријавувани при употреба на тетрациклини.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Хиперсензитивни реакции, вклучувајќи анафилактичен шок, анафилакса, анафилактоидна реакција, анафилактоидна пурпурा, хипотензија, перикардитис, англоневротски едем, влошување на системски лупус еритематозус, диспнеја, серумска болест, периферен едем, тахикардија и уртикаршија.

Појава на реакција Јариш-Херксхајмер со непозната честота (видете го делот 4.4)

Нарушувања на ендокриниот систем

При подолготрајна употреба на тетрациклини пријавено е создавање на кафеавоцрни микроскопски промени на бојата на тироидното ткиво. *Не е позната промена на тироидната функција.*



Нарушувања на нервниот систем

Главоболка, испупчени фонтанели кај доенчињата и бенигна интракранијална хипертензија кај млади и кај возрасни се пријавени кај лица кои примиле целосна тераписка доза тетрациклини. Симптомите на бенигна интракранијална хипертензија вклучуваат заматување на видот, скотоми и диплопија, и трајно губење на видот.

Нарушувања на увото и на лабиринтот

Тинитус.

Нарушувања на гастроинтестиналот систем

Гастроинтестиналните симптоми најчесто се лесни и ретко бараат прекин на третманот. Тие вклучуваат панкреатитис, псевдомембранизен колитис, колитис предизвикан од *Clostridium difficile*, ентероколитис, воспалителни оштетувања (со прекумерен раст на кандида) во аногениталната регија, стомачна болка, стоматитис, глоситис, анорексија, гадење, повраќање, дијареја, диспепсија и поретко дисфагија. Езофагитис и езофагеална улцерација се пријавени кај пациенти кои примале доксициклин. Значаен дел од овие се случиле при употреба на хидрохлоридна сол во форма на капсула (видете го делот 4.4).. Пријавена е реверзibilна и суперфициелна промена на бојата на трајните заби со употребата на доксициклин, но честотата не може да биде проценета од достапните информации.

Нарушувања на хепатобилијарниот систем

Забележани се ретки случаи на хепатотоксичност со краткотрајно зголемување на хепаталните функционални тестови, хепатитис, жолтица, хепатална инсуфициенција.

Нарушувања на кожата и на потковижното ткиво

Пријавувани се макулопапуларен и еритематозен исип, ексфолијативен дерматитис, еритема мултиформе, Стивен-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза. Фотосензитивни кожни реакции и photoонихолиза.

Нарушувања на мускулноскелетното и на сврзнатото ткиво

Артрактитис и мијалгија.

Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем

Зголемено ниво на уреа во кrvта (видете го делот 4.4).

Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите

Вагинитис.

4.9 Предозирање

Акутното предозирање со антибиотици е ретко. Не е познат случај на предозирање со доксициклин. Во случај на предозирање, треба да се прекине употребата на лекот. Индицирана е гастрчна лаважка и соодветна супорттивна терапија. Дијализата не го менува серумскиот полуживот и не е од корист при третирање на предозирањето.



5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антибактериски средства за системска употреба.
ATC код: J01AA02

Доксициклиновт дејствува бактериостатски, а својата активност ја постигнува со инхибиција на синтезата на протеини. Доксициклиновт има широк спектар на дејствување врз многу грам-позитивни и грам-негативни бактерии, хламиидии, рикеции, микоплазми.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Апсорпцијата е брза, ефикасни концентрации се постигнуваат по првиот час, а максимални серумски концентрации по 2 – 4 часа. Речиси целото количество на лекот се апсорбира во горниот дел на гастроинтестиналниот систем. Апсорпцијата не се модифицира со земање храна, а земањето млеко има мало влијание.

Дистрибуција

Врзувањето за протеините е меѓу 82 и 93 % (лабилно врзување). Доксициклиновт има добра интра и екстракелуларна дифузија. Со вообичаено дозирање, ефикасни концентрации се постигнуваат во јајниците, утерините туби, утерусот, плацентата, тестисите, простатата, мочниот меур, бубрезите, белите дробови, кожата, мускулите, лимфните жлезди, синусните секрети, максиларните синуси, назалните полипи, тонзилите, црниот дроб, хепарот и жолчката, жолчното ќесе, желудникот, слепото црево, цревата, оментумот, плунката и гингивалната течност.

Само мало количество дифундира во цереброспиналната течност.

Елиминација

Антибиотикот се концентрира во жолчката.

Околу 40 % од примената доза се елиминира во тек на 3 дена во активна форма во урината и околу 32 % во фецесот. Уринарните концентрации се околу 10 пати повисоки од истовремените плазматски концентрации.

При нарушена бубрежна функција уринарната елиминација се намалува, елиминацијата преку фецесот се зголемува, а полуживотот останува непроменет.

Полуживотот не се менува со дијализа.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Акутна токсичност

ЛД₅₀ кај бели глувци по орална апликација изнесуваја 1 007 mg/kg (861 – 1 170 mg/kg).



Субакутна токсичност

Доксициклин бил аплициран кај стаорци во тек на 30 дена во доза 1/30 од леталната. Клинички, регистрирана била смалена моторна активност на животните, малаксаност и пролив. Вакви високи дози давани во релативно подолг период не довеле до смрт кај испитуваните животни.

Тератогено дејство

Во испитувања кај зајаци, доксициклин даван во критичниот период на ембриогенезата покажал тератогени особини.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции:

Прежелатинизиран скроб
Натриум лаурил сулфат
Магнезиум стеарат
Состав на тврдата желатинска капсула №2:
Титан диоксид Е 171
Боја кинолин жолта Е 104
Портокалова боја Е 110
Сина боја Е 131
Црна боја Е 151
Желатин

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба

Три (3) години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува на температура под 25⁰C.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Кутија со 100 капсули од 100 mg (во темнокафена стакlena тегла затворена со PP капаче) и упатство за корисникот.

Кутија со 5 капсули од 100 mg (во темнокафено стаклено шише со алуминиумско капаче и PE влошка) и упатство за корисникот.



6.6 Посебни мерки на претпазливост при исфрлање и при употреба

Посебни мерки не се потребни.

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

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Македонија
тел.: +389 2 310 40 00
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2018

