

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОДУКТ

PK-Merz® Инфузија 0,4 mg/ml
Раствор за инфузија

2. КВАНТИТАТИВЕН И КВАЛИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција: Амантадин сулфат.
Едно инфузиско шише од 500 ml раствор за инфузија содржи 200 mg амантадин сулфат.
Експципиенси: Натриум хлорид: Види, исто така, поглавје 4,4
За целосна листа на експципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Раствор за инфузија

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Овој медицински производ е индициран за:

- Интензивна нега и првичен третман на акинетска криза во акутна егзацербација на паркинсонови симптоми.
- Намалена будност во пост-коматозни состојби од различна етиологија во рамките на холистички концепт под болнички услови.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање:

ЕКГ (50 mm/s) треба да се регистрира пред и 1 и 3 недели по отпочнувањето со третман како и при промена на дозата (претпазливост! вентрикуларна тахикардија), видете во делот 4.4.

ПАРКИНСОНОВ СИНДРОМ

Во случај на акутна егзацербација на паркинсонови симптоми, во однос на акинетска криза, интравенозни дози од 200 mg амантадин сулфат во 500 ml раствор треба да се администрираат 1-3 пати на ден.

Брзината на инфузијата не треба да надминува 55 капки / мин, што е еквивалентно на една инфузија за време на околу 3 часа.

НАМАЛЕНА БУДНОСТ

Да се подобри будноста во пост-коматозни состојби од различна етиологија, терапија со дневна доза од 200 mg амантадин сулфат даден како бавна инфузија (> 3 часа) може да се проба за почетен период од 3-5 дена. Во зависност од клиничкиот тек, третманот може да се продолжи, ако е можно со орални дозирани форми - За до 4 недели во доза од 200 mg амантадин сулфат дневно.

Дозирање кај пациенти со бубрежно оштетување:

Кај пациенти со бубрежно оштетување, дозата мора да се прилагоди на намалениот бубрежен клиренс



(мерен како стапка на гломеруларна филтрација: GFR), како што е прикажано во следната табела:

GFR (ml / мин)	Дозирање амантадин сулфат 200 mg/500 ml	Дозирање на интервалот
80-60	100 mg	на секои 12 часа
60-50	200 mg и 100 mg	во наизменични денови
50-30	100 mg	еднаш дневно
30-20	200 mg	двапати неделно
20-10	100 mg	три пати неделно
<10 и хемодијализа	200 mg и 100 mg	еднаш неделно или еднаш на секои две недели

Стапката на гломеруларна филтрација (GFR) може да се проценува според следнава формула:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{години возраст}) \times \text{тежина} / 72 \times \text{креатинин}$$

каде што:

Cl_{cr} = креатинин клиренс во ml / min и
креатинин = серумски креатинин во mg/100 ml.

Креатинин клиренсот пресметан според овој израз се однесува на мажите, соодветната вредност кај жените е околу 85% од оваа вредност и може да се претпостави дека е еквивалентно со клиренс на инулин за определување на GFR (120 ml / мин во возрасни).

Амантадин се дијализира само малку (приближно 5%).

Начин на употреба:

Интравенозна употреба.

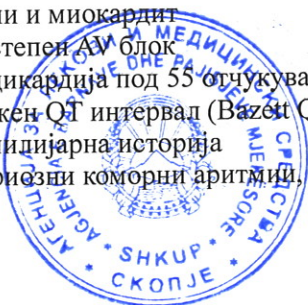
Нагло прекинување на РК -Merz® инфузија мора да се избегнува, инаку кај пациенти со Паркинсонова болест може да има тешки интензивирања на екстрапирамидните симптоми евентуално вклучувајќи и акинетска криза, како и ефекти на откажување, дури и до појава на делириум.

Времетраењето на употреба кога продолжува третман со орални дозирани форми кај пациенти со намалена будност (види дел 4.1 и 4.2) не треба да надминува 4 недели.

4.3 Контраиндикации

РК-Merz® инфузија не смее да се користи кај пациенти со:

- преосетливост на амантадин соединенија или на било кој од ексципиентите на лекот наведени во дел 6.1.
- тешка срцева инсуфициенција со декомпензација (NYHA класа IV)
- кардиомиопатии и миокардит
- 2-ри или 3-ти степен АВ блок
- постоечка брадикардија под 55 отчукувања / минута
- познат продолжен QT интервал ($Bazett\ QTc > 420\ ms$) или забележливи U бранови или вроден QT синдром во фамилијарна историја
- историја на сериозни коморни аритмии, вклучувајќи Torsade de Pointes



- истовремен третман со будипин или други лекови кои го продолжуваат QT интервалот (види дел 4.5).
- намалени нивоа на калиум или магнезиум во крв

PK-Merz® инфузија не треба да се користи во:

- тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс <10 ml / мин).

PK-Merz® инфузија може да се користи само со особено внимание кај пациентите со:

- простатична хипертрофија
- глауком со тесен агол
- бубрежна инсуфициенција (со различна тежина, ризик од акумулацијата поради влошување на бубрежни филтрациони перформанси, видете делови 4.2 и 4.4)
- состојби на експитација или конфузија
- делириум синдроми или егзогени психози во анамнезата
- истовремен третман со мемантин (види дел 4.5).

4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

ЕКГ (50 mm/s) треба да се регистрира пред и 1 и 3 недели по отпочнувањето со третман и рачно да се определи Bazett-овото QT време со корекција за фреквенција (QTc). Таквиот ЕКГ, исто така, треба да се снимат пред и после 2 недели за секое следно зголемување на дозата. Дополнителни ЕКГ прегледи потоа треба да одржуваат најмалку еднаш годишно. Третманот треба да се одбегнува или да се прекине кај пациенти кои покажуваат основни QT вредности поголеми од 420 ms, зголемување од повеќе од 60 ms за време на третманот со PK-Merz® инфузија, или QTc време поголемо од 480 ms за време на третманот со PK-Merz® инфузија, и кај пациенти кои покажуваат забележливи U бранови.

Пациенти со ризик од електролитен дисбаланс, поради, на пример, третман со диуретици, често повраќање и / или дијареа, употребата на инсулин во итни ситуации, бубрежна болест или анорексични услови мора да подлежат на соодветен мониторинг на лабораториски параметри и соодветно електролитно надоместување, особено за калиум и магнезиум.

Во случај на симптоми како што се палпитации, вртоглавица, или синкопа, третманот со PK-Merz® инфузија мора веднаш да прекине и пациентот да се набљудува во рок од 24 часа за QT продолжување. Ако не е присутно QT пролонгирање, може да се препорача PK-Merz® инфузија, земајќи ги во предвид контраиндикациите и интеракциите.

Кај пациенти со срцеви пейсмејкери, точно определување на QT времето не е можно, затоа одлуката за употреба на PK-Merz® инфузија мора да се направи на индивидуална основа, во консултација со кардиологот на пациентот.

Дополнителна администрација на амантадин за профилакса и третман на инфекција со вирусот на грип А не се препорачува и треба да се избегнува поради опасност од предозирање.

Посебни мерки на претпазливост при употреба:

Пациенти третирани истовремено со невролептици и PK-Merz® инфузија се изложени на ризик од развој на опасен по живот малиген невролептичен синдром ако PK-Merz® инфузијата е прекината нагло. Интоксикација може да се јави кај пациенти со бубрежно оштетување.

Особена претпазливост е препорачлива при препишување на PK-Merz® инфузија кај пациенти со органски мозочен синдром или на оние кои се склони кон церебрални епилептични напади, бидејќи може да се појави интензивирање на индивидуалните симптоми и можна појава на напади (види, исто така, делови 4.8 и 4.2).

Пациенти со познати кардиоваскуларни услови мора да останат под мониторинг во текот на редовниот клинички третман со PK-Merz® инфузија.

Пациенти со Паркинсонова болест често се склони да пројават клинички симптоми како низок крвен



притисок, потење, покачена телесна температура, топлина, акумулација на течности и депресија. Кај такви пациенти треба да се обрне внимание на несаканите ефекти и интеракциите на РК-Merz® инфузија.

Ако се појави заматен вид или други проблеми со видот, треба да се контактира со офталмолог за да се исклучи едем на рожницата. Во случај да се дијагностицира едем на рожницата, третманот со амантадин треба да се прекине.

Пациентите треба да побараат консултација со нивниот лекар доколку имаат проблем при мокрењето.

Едно шише инфузија со 500 ml раствор за инфузија содржи 77 mmol Натриум (1770 mg натриум). Ова треба да биде земено во предвид кај лицата чија исхрана треба да биде со малку сол.

Нарушувања на контролата на импулсот

Пациентите треба редовно да се следат за развој на нарушувања во контролата на импулсот. Пациентите и негувателите треба да бидат свесни дека симптомите на однесување на нарушувања во контролата на импулсот, вклучително и патолошкото коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, присилно трошење или купување, прекумерно јадење и присилно јадење може да се појават кај пациенти третирани со производи со допаминергичен ефект, вклучително и РК-Merz® Инфузија. Треба да се земат предвид намалување на дозата или заострено прекинување доколку се појават такви симптоми.

Детска популација

Безбедноста и ефикасноста на инфузијата на РК Merz® кај деца не е утврдена. Нема достапни податоци.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Истовремена употреба на амантадин и лекови познати дека предизвикуваат пролонгирање на QT интервалот е контраиндицирано. Примери се:

- одредени антиаритмици од класа IA (на пр. кинидин, дисопирамид, прокаинамид) и класа III (на пример, амиодарон, соталол)
- одредени антипсихотици (на пр. тиоридазин, хлорпромазин, халоперидол, пимозид)
- некои трициклични и тетрациклични антидепресиви (на пр. амитриптилин)
- одредени антихистаминици (на пр. астемизол, терфенадин)
- одредени макролидни антибиотици (на пример еритромицин, кларитромицин)
- одредени инхибитори на гираза (пр. спарфлоксацин)
- азолни антимикотици и други лекови како што се будипин, халофантрин, ко-тримоксазол, пентамидин, цизаприд и бепридил.

Оваа листа не може да биде сеопфатна. Пред да почне употребата на амантадин истовремено со друг лек, од SPC на другиот лек треба да се проверат потенцијалните интеракции помеѓу лекот и амантадин, заради QT пролонгирање.

Употребата на РК-Merz® инфузија во комбинација со други лекови против паркинсонова болест е можна. За да се избегнат несаканите ефекти (како што се психотични реакции), може да биде потребно да се намали дозата на другиот лек или на комбинацијата.

Нема специфични студии за појавата на интеракции при администрацијата на РК- Merz® инфузија истовремено со други антипаркинсонички (на пр. леводопа, бромокриптин или трихексифенидил итн.) или мексанти (забележете за несакани ефекти 4.8).

Истовремен третман со РК-Merz® инфузија и кој било од лековите или активните супстанции наведени подолу може да резултира во следниве интеракции:

Антихолинергици:

Нагласување на несаканите ефекти (конфузија и халуцинации) на антихолинергиците (на пример,



Трихексифенидил, бензатропин, скополамин, биперид, орфенадрин, итн).

Индиректно ЦНС-активни симпатикомиметици:

Засилување на централните ефекти на амантадин.

Алкохол:

Намалување на толеранцијата за алкохол.

Леводопа (антипаркинсоник):

Взаемно засилување на терапевтското дејство. Леводопа затоа може да се комбинира со PK-Merz® инфузија.

Мемантин (лек против деменција):

Мемантин може да го засили дејството и несаканите ефекти од PK-Merz® инфузијата (види дел 4.3).

Други лекови:

Истовремена употреба на диуретици од комбиниран тип триамтерен / хидрохлортиазид може да го намали плазма клиренсот на амантадин, што резултира со токсична плазма концентрација. Истовремената употреба затоа треба да се избегнува.

4.6 Плодност, бременост и доене

Плодност:

Нема достапни податоци.

Бременост:

Нема достапни податоци за премин преку плацентата. Не постојат соодветни податоци од употребата на амантадин кај бремените жени. Имало некои случаи на здрави раѓања, но исто така и на компликации на бременоста и пет случаи на раѓање со дефекти (кардиоваскуларни дефекти, аномалии на екстремитетите). Во анималните студии, амантадин се покажа како ембриотоксичен и тератоген (види дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат.

Амантадин може да се користи за време на бременоста само доколку се смета дека е од апсолутно суштинско значење. Ако терапијата се изведува во текот на 1-вото тромесечје, треба да се направи ултрасонографија.

Ако амантадин е препишан на жена во репродуктивниот период, на пациентот треба да му биде наложено да контактира со нејзиниот лекар веднаш, ако сака да забремени или се сомнева дека е бремена.

Доене:

Амантадин се екскретира во мајчиното млеко. Ако се користи за време на лактација, се смета од апсолутно суштинско значење, детето да се чува под опсервација, поради можни симптоми поврзани со лекот (исип на кожата, уринарна ретенција, повраќање) и да се одбие ако е потребно.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и користење машини

Ефектите врз будноста и прилагодувањето, особено во комбинација со ефектите на другите лекови кои се користат за третман на паркинсонов синдром, не смеат да се занемарат. На почетокот на третманот, може како последица на тоа да биде натамошното влошување во способноста да се вози и да се управува со машини која веќе била предизвикана од состојбата сама по себе.

Ова нарушување е дополнително засилено во комбинација со алкохол.

4.8 Несакани ефекти

Оценка на несаканите ефекти се базира на следниве фреквенции:



Многу чести:	($\geq 1/10$)
Чести:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Невообичаени:	($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Ретки:	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Многу ретки:	($< 1/10.000$), не е познато (не може да се процени од достапните податоци)
Фреквенцијата не е позната:	непознато (не може да се процени од достапните податоци)

Нарушувања на нервниот систем:

Чести: Вртоглавица

Многу ретки: Епилептични напади, обично после лекување со вишок од препорачаната доза; миоклонус, симптоми на периферна невропатија

Психијатриски нарушувања:

Чести: Нарушувања во сонот, моторна и психомоторна агитација. Особено во предодредените постари пациенти, може да се активира параноична егзогена психози придружена со визуелни халуцинации. Несакани реакции од овој тип може да се случат со поголема фреквенција, кога PK-Merz® инфузијата е дадена во комбинација со други антипаркинсонични лекови (на пример, леводопа, бромокриптин) или мемантин.

Непознато: Нарушувања на контролата на импулсот на пр. патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, присилно трошење или купување, прекумерно јадење и присилно јадење може да се појави кај пациенти третирани со производи со допаминергичен ефект, вклучувајќи и PK-Merz® (види дел 4.4).

Бубрежни и уринарни нарушувања:

Чести: Уринарна ретенција во случај на простатна хипертрофија.

Нарушувања на кожа и поткожно ткиво:

Чести: Livedo reticularis (мраморна кожа), понекогаш асоцирани со отоци на потколеницата и глуждот.

Гастроинтестинални нарушувања:

Чести: Гадење, сува уста

Срцеви нарушувања:

Многу ретки: Срцева аритмија како вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација, Torsade de Pointes и QT продолжување. Повеќето од овие случаи се случуваат по предозирање или во асоцијација со одредени лекови или други ризични фактори за срцеви аритмии (види секции 4.3 и 4.5). Срцева аритмија со тахикардија.

Васкуларни болести:

Чести: Ортостатско нарушување.

Пореметувања на видот:

Невообичаено: Заматен вид

Ретки: Лежија на рожницата, на пр. точката субепителна непровидност што може да биде поврзана со површен точкати кератитис, едем на епителот на рожницата и значително намалена острина на видот

Многу ретки: Привремено губење на видот*, зголемување на фотосензитивноста.

*Пациентот треба да се испита од страна на офталмолог штом ќе се појави загуба на визуелната острина или заматен вид, со цел да се открие корнеален едем како можна причина (види дел 4.4).



Нарушувања на крвта и лимфниот систем:

Многу ретки: Хематолошки несакани ефекти како што се леукопенија и тромбоцитопенија. Горенаведените несакани ефекти се пријавени помалку често при инфузиона терапија.

Нарушувања на имунолошкиот систем:

Многу ретки: Анафилактична реакција по инфузиона терапија

Пријавување на сомневање за несакани дејства

Пријавување на сомнителни несакани дејства по добивање на одобрение за ставање на лек во промет е особено важно. Тоа овозможува континуирано следење на состојбата помеѓу користа/ризикот на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават какви било сомнителни несакани реакции преку Националниот систем за известување. Здравствените работници треба да пријавуваат било какви сомнителни несакани 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Итни мерки, симптоми и противотрови

Можноста за повеќекратна интоксикација секогаш мора да се има во предвид, на пример голтање на повеќе од еден лек со самоубиствени намери.

а) Симптомите на предозирање:

Акутната интоксикација се карактеризира со гадење, повраќање, хиперексцитабилност, тремор, атаксија, заматен вид, безволност, депресија, дизартрија и церебрални напади; малигна срцева аритмија е забележана во еден случај.

Акутна токсични психози како конфузни состојби со визуелни халуцинации понекогаш вклучувајќи кома и миоклонус се забележани по истовремена администрација на амантадин и други антипаркинсонички.

б) Менаџмент на предозирање:

Не постои познат специфичен медикаментозен третман или противотров.

Во случај на опасна по живот интоксикација, потребна е дополнителна интензивна нега.

Терапевтски мерки кои треба да се имаат во предвид вклучуваат внес на течности и ацидификација / закиселување на урината за побрза екскреција на супстанцијата, а можеби и седативи, антиконвулзивни мерки и антиаритмици (лидокаин i.v.).

За третман на невротоксични симптоми (како оние опишани погоре), може да се проба со интравенска администрација на физостигмин во доза од 1-2 mg на секои 2 часа кај возрасни и $2 \times 0,5$ mg во интервали од 5-10 мин до максимална доза од 2 mg кај деца.

Поради ниската дијализабилност на амантадин (приближно 5%), хемодијализа не е опција.

Препорачливо е да се следат пациентите, особено поради можното пролонгирање на QT и за факторите кои промовираат појава на Torsade de Pointes, на пример, електролитен дисбаланс (особено хипокалемија и хипомагнезијемија) или брадикардија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: анти-паркинсоник



ATC код: N04BB01

Амантадин има различни фармаколошки ефекти. Агенсот има индиректен агонистички ефект на стриаталните допамински рецептори. Анималните студии покажаа дека амантадин ја зголемува екстрацелуларната концентрација на допамин и преку зголемено ослободување допамин и преку блокирање на повторното преземање на допамин во пресинаптичките неврони. Во терапевтски концентрации, амантадин го инхибира ослободувањето на ацетилхолин посредувано преку NMDA рецептори и на тој начин може да предизвика антихолинергични ефекти. Агенсот има синергетски ефекти со Л-допа.

5.2 Фармакокинетски својства

Плазма концентрација, елиминирање:

Врвна плазма концентрација се достигнува по околу 2 и 8 часа (t_{max}) по администрацијата на единечна доза).

Слободно растворливиот амантадин хидрохлорид дава повисока врвна плазма концентрација од поумерено растворливиот амантадин сулфат, за кој врвната плазма концентрација (C_{max}) се постига подоцна од онаа на хидрохлорид.) По една орална доза од 250 mg амантадин хидрохлорид, постигната е C_{max} од 0.5 $\mu g / ml$.

Во доза од 200 mg / ден стабилна состојба се постигнува по 4-7 дена, со плазма концентрации од 400-900 ng / ml. По администрација од 100 mg амантадин сулфат, C_{max} е 0,15 $\mu g / ml$.

Вкупниот износ на активна супстанција која се апсорбира (AUC) е ист за двете амантадин соли.

Беше откриено дека плазма клиренсот е идентичен со бубрежниот клиренс, на $17.7 \pm 10 L / h$ кај здрави постари лица волонтери.

Очигледниот волумен на дистрибуција ($4.2 \pm 1.9 l / kg$) е зависен од возраста; кај постарите лица е 6,0 l/kg. Полувремето на елиминација е помеѓу 10 и 30 часа, со просечно од приближно 15 часа и е во голема мера зависно од возраста на пациентот. Постари машки пациенти (62-72 години) покажуваат полувреме на елиминација од 30 часа. Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, конечниот плазма полу-живот може да биде значително пролонгиран, до 68 ± 10 часа.

Администрација како инфузија:

Инфузија на 200 mg amantadine сулфат во текот на 3-часовен период резултираше со средна плазма концентрација од 0.54 $\mu g / ml$. По третманот во доза од 200 mg / ден, средната плазма концентрацијата од 0.76 $\mu g / ml$ беше постигната на крајот на инфузијата од ден 6. Средниот вкупен клиренс беше проценет на 3.6 L / час; на плазма полу-живот движи 7-23 часа со средно приближно 10 часа.

Ин витро, амантадин е околу 67% плазма-протеински врзан; приближно 33% е присутен во плазма во неврзана форма. Тој ја преминува крвно-мозочната бариера врз основа на сатурабилен транспортен систем.

Амантадин се излучува во урината, речиси целосно во неметаболирана форма (90% од една доза), мала количина се екскретира во фекалии.

Дијализабилноста на амантадин хидрохлорид е ниска, околу 5% за една дијализа.

Метаболизам:

Амантадинот не се метаболизира во организмот на човекот.

5.3 Предклиничка податоците за безбедноста

Амантадин има ефекти врз кардио електрофизиологијата, вклучувајќи и продолжување на времетраењето на акцискиот потенцијал преку инхибиција на приливот на реполаризирачки калиум јони. Кај луѓето исто така, во ретки случаи, овие ефекти може да резултираат со особени видови на срцева аритмија (апикална двоодна тахикардија или Torsade de Pointes аритмија).



Студиите за хронична токсичност првенствено откриваат ефекти за стимулирање на ЦНС. Во изолирани случаи кај кучиња и мајмуни и кај мали кучиња исто така била забележана масна инфилтрација на миокардот.

Студија за мутагеност со востановени ин витро и ин витро тестови нема никакви докази за било каков генотоксичен потенцијал на амантадин.

Не постојат долгорочни студии за канцерогеноста на амантадин.

Во студии за ембриотоксичност кај стаорци, глвци и зајаци, само стаорците покажаа ембриолетални ефекти и малформации при високи дози. Едем, малпозиција на задните нозе и скелетни абнормалности беа забележани со зголемена фреквенција. Ефектите врз плодноста се недоволно истражени, има докази кај стаорци за оштетување на плодноста.

Не е направено истражување во перинаталниот / постнаталниот период.

Локална подносливост:

Локалната подносливост на растворот за инфузија кај луѓето е добра.

6. 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум хлорид
Вода за инјекции

6.2 Некомпатибилности

Компатибилност студии не се спроведени.

6.3 Рок на траење

5 години.

6.4 Посебни мерки на претпазливост за складирање

Овој лек не бара никакви посебни услови на чување.

6.5 Вид и содржината на контејнерот

РК-Merz® инфузија е достапна во пакети кои содржат 10 x 500 ml раствор за инфузија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Нема специјални барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ, ЗАСТАПНИК И ДИСТРИБУТЕР ЗА Р. МАКЕДОНИЈА

САЛВЕО ДООЕЛ
ул. Васил Ѓоргов бр. 19/2-26,
1000 Скопје,
Р. Северна Македонија



8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ:

11-3823/2 од 18.12.2019 година

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ:

28.09.2010/15.10.2003

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ:

Април, 2024