

# ЗБИРЕНИЗВЕШТАЈЗАОСОБИНИТЕНАЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

**TIMOLOL ALKALOID®/ТИМОЛОЛ АЛКАЛОИД®**  
5 mg/1 mlкапки за очи, раствор

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 mlраствор содржи 5 mgтимолол, еквивалентен на 6,84 mgтимолол малеат.

Помошни супстанции со потврдено дејство: 0,01% бензалкониум хлорид, натриум, фосфатни пуфери.

За целосна листа на помошни супстанции, видете го делот 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- капки за очи, раствор

Бистар безбоен раствор.

## 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1.Терапевтскииндикации

Капките за очи Тимолол Алкалоид се бета-адренергичен блокатор којшто се користи за намалување на зголемениот интраокуларен притисок при различни состојби, вклучувајќи ги следните:

- очна хипертензија;
- хроничен глауком со отворен агол, вклучувајќи и афакија;
- секундарен глауком.

### 4.2.Дозирање и начин на употреба

Лекувањето започнува со капнување 1 капка раствор тимолол 2 пати на ден во заболеното око.

Со употреба на назолакримална оклузија или со затворање на очните капаци во период од две минути се намалува системската апсорпција. На тој начин може да се намалат системските несакани ефекти и да се зголемилокалното дејство.

Употребата на два топични бета-адренергични блокатора не е препорачлива.

Интраокуларниот притисок треба да се нормализира приближно четири недели по започнувањето на лекувањето, поради тоа што се потребни неколку недели да се стабилизира одговорот на организмот на тимололот.

Откако интраокуларниот притисок ќе се стабилизира на задоволително ниво, многу пациенти може да бидат ставени на еднодневна терапија.

### *Педијатриска популација*

Поради ограничените податоци тимололот може да се препорача за употреба самоприпримарен вроден и примарен јувенилен глауком, во краткотраен период, додека се чека одлука за хируршки третман и во случај на неуспешна операција, додека се разгледуваат дополнителните можности.



Дозирање Клиничарите треба сериозно да ги проценат ризиците и придобивките од примената на тимололот за лекување педијатриски пациенти. Пред да се вклучи тимололот во терапијата, потребна е детална педијатриска анамнеза и преглед за да се утврди присуството на системски нарушувања.

Не може да се даде посебна препорака за дозирање бидејќи постојат само ограничени клинички податоци (видете го делот 5.1).

Меѓутоа, ако придобивките го надминуваат ризикот, се препорачува да се користи најмалата концентрација на активната супстанција која што е достапна, еднаш дневно. Доколку интраокуларниот притисок не може да биде контролиран, треба да се земе предвид внимателна титрација до максимум две капки дневно по заболено око. Доколку се применува 2 пати дневно, треба да се преферира интервал од 12 часа помеѓу дозите.

Пациентите, посебно новороденчињата, треба да бидат надгледувани во ординација по примањето на првата доза, во период од 1 до 2 часа, и треба внимателно да се следат поради можна појава на окуларни и на системски несакани ефекти додека не се изврши хируршка интервенција.

#### Начин на апликација

За да се намали можноста за појава на потенцијалните несакани ефекти, треба да се аплицира само една капка при дозирање.

Системската апсорпција на локално аплицираните бета-блокатори може да се намали со назолакримална оклузија и со држење на очите затворени колку што е можно подолго (на пр. 3 – 5 минути) по апликација на капките. Исто така, видете го делот 4.4 и 5.2.

#### Времетраење на лекувањето

За краткотраен третман кај деца (видете го делот 4.2 „Педијатриска популација“).

### **4.3 Контраиндикации**

Пречувствителност на активната супстанција (или на други бета-блокатори) или на некој од помошните супстанции.

Бронхијална астма, историја на бронхијална астма или тешка опструктивна болест на белите дробови; синусна брадикардија; синдром „Sick Sinus“; синоатријален блок; AV-блокод Пилиод III степен кој не е контролиран со пејсмејкер; манифестна срцева слабост; кардиоген шок.

### **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**

Како и другите топично аплицирани офталмолошки лекови, тимололот може да се апсорбира системски и да доведе до појава на несакани ефекти коишто се појавуваат по орална примена на бета-блокатори. Инциденцата на системски несакани ефекти при топична офталмолошка примена е помала отколку при системска примена. За намалување на системската апсорпција, видете го делот 4.2.

#### Кардијални нарушувања

Кај пациентите со кардиоваскуларни заболувања (коронарна срцева болест, Принцметалова ангина и срцева инсуфициенција) кои примаат бета-блокатори како терапија за хипотензија треба да се направи сериозна проценка и да се земе предвид терапија со друга активна супстанција. Потребно е следење на пациентите поради можна појава на знаци на влошување на заболувањата и несакани ефекти кај



пациентите со кардиоваскуларни заболувања. Поради негативниот ефект врз спроводливоста, потребна е претпазливост при употреба на бета-блокатори кај пациенти со срцев блок од I степен.

#### Васкуларни нарушувања

Пациентите со тешки периферни нарушувања на циркулацијата (т.е. со тешки форми на Рејндова болест или Рејндов синдром) треба да се третираат со претпазливост.

#### Респираторни нарушувања

Кај пациентите со астма се забележани респираторни и кардијални реакции, вклучувајќи и смрт поради бронхоспазма и, ретко, смрт поврзана со срцева слабост. Тимололот треба претпазливо да се користи кај пациентите со лесна/умерена хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенцијалните придобивки го надминуваат потенцијалниот ризик.

#### Хипогликемија/дијабетес

Бета-блокаторите треба да се користат со претпазливост кај пациентите кои се подложни на спонтанa хипогликемија и кај пациентите со неконтролиран дијабетес, бидејќи бета-блокаторите може да ги прикријат знаците и симптомите на акутна хипогликемија.

#### Хипертироидизам

Бета-блокаторите исто така може да ги прикријат знаците на хипертироидизам.

#### Употреба на други бета-блокатори

Ефектот на интраокуларниот притисок или познатиот ефект на системска бета-блокада може да бидат зголемени кога тимолол се дава кај пациенти кои веќе примале системски бета-блокатор. Кај овие пациенти треба да се следи одговорот на лекувањето.

Употребата на два топични бета-адренергични блокатора не е препорачлива (видете го делот 4.5).

#### Корнеални заболувања

Бета-блокаторите за офталмолошка употреба може да предизвикаат сувост на очите. Пациентите со корнеални заболувања треба да се третираат со претпазливост.

#### Ризик од анафилактичка реакција

Додека се употребуваат бета-блокатори, пациентите со историја на алергија или на тешка анафилактичка реакција на различни алергени може да имаат почувствителна реакција, било да е случајна, дијагностичка или терапевтска. Тие пациенти можат да не дадат одговор на вообичаените дози епинефрин (адреналин), што се употребува за терапија на анафилактични реакции.

#### Одвојување на хороидејата

Одвојување на хороидејата е забележано при примена на водна супресивна терапија (на пр. тимолол, ацетазоламид) по процедури на филтрација.

#### Хируршка анестезија



Бета-блокаторите за офталмолошка употреба може да ги блокираат системските ефекти на  $\beta$ -агонистите, на пр. на адреналин. Анестезиологот треба да биде информиран дека пациентот прима тимолол.

Тимололот генерално е добро толериран кај пациенти со глауком кои носат конвенционални тврди леќи.

Тимололот не е проучуван кај пациенти кои носат леќи изработени од материјал кој не е полиметилметакрилат (РММА), кој се употребува за правење тврди леќи.

Кај пациенти со глауком со затворен агол итната цел на терапијата е повторно отворање на аголот. За ова е потребна констрикција на пупилата со миотик. Тимололот има мал или нема ефект на пупилата. Кога тимолол се употребува за намалување на зголемениот интраокуларен притисок, кај глаукомот со затворен агол, треба да се употребува заедно со миотик.

Пациентите треба да се советуваат, во случај да развијат трајно нарушување на состојбата на окуларниот притисок (на пр. траума, операција на очите или инфекција), итно да побараат совет од доктор, кој се однесува на продолжување на употребата на тимололот.

Забележана е појава на кожен исип и/или на сувост на очите поврзани со употребата на бета-адренергичните блокатори. Пријавената инциденца е мала и во повеќето случаи симптомите се губат по прекинувањето на терапијата. Треба да се размислува за прекин на терапијата ако постои ваква последична реакција. Прекилот на терапијата треба да биде постепен.

Постојат известувања за појава на бактериски кератитис при употреба на повеќедозни шишенца. Шишенцата биле случајно контаминирани од пациентите кои имаат истовремено заболување на рожницата или оштетување на епителната површина на окото.

При употреба на лекот капалката не треба да се допира до никаква површина за да не дојде до загадување на растворот.

#### Педијатриска популација

Потребна е претпазлива употреба на тимололот кај млади пациенти со глауком (видете го делот 5.2).

Важно е да се известат родителите за потенцијалните несакани ефекти со цел веднаш да ја прекинат терапијата со лекот. Знаците коишто треба да се препознаат се, на пример, кашлица и свирење во градите.

Лекот треба да се користи со голема претпазливост кај новороденчињата, доенчињата и кај помалите деца поради опасноста од апнеја и од Чејн-Штоксово дишење. За новороденчиња кои примаат тимолол може да биде корисна употребата на пренослив монитор на апнеја.

Од ограничените достапни податоци, не постои разлика во профилот на несакани ефекти кај деца и кај возрасни. Генерално кај детската популација очите манифестираат поизразени реакции на одредена дразба отколку кај возрасните. Иритацијата може да влијае на придржувањето кон терапијата кај децата.

Тимолол Алкалоид содржи 0,1 mg/ml бензалкониум хлорид. Постојат податоци дека бензалкониум хлоридот може да предизвика иритација на очите, симптом на суви очи и



може да го зафати солзниот филм и површината на корнејата. Потребна е претпазливост при употреба кај пациенти со симптом на суви очи и со оштетена корнеја. Потребно е следење на пациентите при продолжена употреба.

Овој лек содржи 2,6536 mg/ml фосфати.

Постојат податоци за можна појава на калцификација на корнејата кај пациентите кои имаат тешко оштетување на корнејата, а притоа користат капки коишто содржат фосфати. Тоа може да доведе до дополнително губење на видот.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol(23 mg) натриум во 1ml, поради што може да се каже дека е без натриум.

#### 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Не постојат специфични студии со тимолол за интеракции со други лекови.

При топична примена на тимололот има мали или воопшто нема никакви ефекти на големината на зениците. Забележана е појава на мидријаза кога тимололот е примен заедно со епинефрин (адреналин).

Потенцирана системска бета-блокада (на пр. намалување на срцевиот ритам, депресија) е забележана при комбинирана терапија со CYP2D6-инхибитори (на пример кинидин, SSRIs) и тимолол.

Оралните  $\beta$ -адренергични блокатори можат да ја влошаат „rebound“-хипертензијата која може да се појави по прекинувањето на примената на клонидин.

Тимололот може потенцијално да го засили ефектот на оралните калциумски антагонисти, алкалоидитена рауволфија,  $\beta$ -блокаторите, антиаритмиците (вклучувајќи го амиодарон), гликозидите на дигиталис, парасимпатомиметите и на гванетидин, предизвикувајќи хипотензија или забележлива брадикардија.

Внимателно следење се препорачува и кај пациентите кои покрај употребата на бета-блокатор примаат и лек кој ги намалува нивоата на катехоламини, како што е на пр. резерпин, поради опасност од адитивни ефекти и предизвикување хипотензија и/или изразена брадикардија, кои од своја страна можат да предизвикаат вртоглавица, синкопа или постурална хипотензија.

Ризикот од појава на хипотензија, атриовентрикуларни нарушувања во спроводливоста и на левовентрикуларна слабост кај пациентите кои примаат бета-блокатори се зголемува кога во терапијата ќе се додаде и блокатор на калциумовите канали.

Оралните калциумови антагонисти може да се комбинираат со  $\beta$ -блокатори кога срцевата функција е нормална, но треба да се избегнуваат кај пациентите со нарушена срцева функција.

Природата на кардиоваскуларните несакани ефекти главно зависи од типот на калциумовите блокатори кои се користат. Дериватите на дихидропиридин, како што е нифедипинот, може да предизвикаат хипотензија, додека верапамилот или дилтијаземот имаат поголема склоност да предизвикаат нарушување на AV-спроводливоста и слабост на левата комора, кога се користат заедно со  $\beta$ -блокатори.



Интравенските блокатори на калциумовите канали би требало претпазливо да се применуваат кај пациентите кои се на терапија со  $\beta$ -блокатори.

Истовремената употреба на бета-блокатори со дигиталис, дилтијазем или со верапамил може да има адитивен ефект врз продолжување навремето на AV-спроводливост.

Бета-блокаторите може да го зголемат хипогликемиското дејство на инсулинот и на оралните антидијабетици и да ги прикријат знаците и симптомите на хипогликемија (видете го делот 4.4).

#### **4.6 Плодност, бременост и лактација**

##### **Бременост**

Тимололот не е испитуван при бременост кај луѓе. Тимололот треба да се употребува само ако користа од терапијата е поголема од потенцијалниот ризик од употребата на лекот. За намалување на системската апсорпција, видете го делот 4.2.

Епидемиолошките студии не покажуваат ефекти на малформација, но покажуваат ризик од забавување на интраутериниот раст при орална примена на бета-блокатори. Кога бета-блокаторите се користеле до породување, кај новороденчето се забележани знаци и симптоми на бета-блокада (на пр. брадикардија, хипотензија, респираторен дистрес и хипогликемија). Ако лекот Тимолол Алкалоид се користи до породување, новороденчето треба да се следи во првите неколку дена од животот.

##### **Доење**

Тимололот се излучува во мајчиното млеко. Врз основа на важноста на лекот за мајката, треба да се донесе одлука дали да се прекине терапијата со Тимолол Алкалоид или да се прекине доењето. Сепак, со тераписката доза на капките за очи кои содржат тимолол, мала е веројатноста да се постигне количество бета-блокатор во мајчиното млеко коешто ќе покаже клинички симптоми кај доенчето. За намалување на системската апсорпција, видете го делот 4.2.

#### **4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини**

Не се спроведени студии со тимолол за влијанието врз способноста за возење и за ракување со машини.

Кај некои пациенти можни се несакани ефекти како што се вртоглавица и нарушување на видот (вклучувајќи и рефрактерни промени, диплопија, птоза, чести епизоди на слаб и минлив замаглен вид) кои може да ја нарушат способноста за возење и за ракување со машини.

#### **4.8 Несакани дејства**

Како и другите топични офталмолошки лекови, тимололот се апсорбира во системската циркулација. Тимололот обично добро се поднесува. Долунаведените несакани ефекти се забележани при окуларна примена на тимолол малеат. Дополнителните несакани ефекти кои се забележани во клиничките искуства со системски тимолол малеат може да бидат потенцијалните несакани ефекти во офталмолошката примена. Инциденцата на системски несакани ефекти при топична офталмолошка примена е помала отколку при системска примена.

##### **Нарушувања на имунолошкиот систем**



Знаци и симптоми на алергиска реакција, вклучувајќи и анафилакса, ангиоедем, уртикарија, локализиран или генерализиран исип, пруритус, системски лупус еритематодес.

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната  
Хипергликемија, хипогликемија.

Психијатриски нарушувања  
Депресија, несоница, ноќна мора, губење на меморијата.  
Со непозната фреквенција: халуцинации.

Нарушувања на нервниот систем  
Синкопа, цереброваскуларни нарушувања, церебрална исхемија, зголемување на знаците и на симптомите на мијастенија гравис, парестезија, вртоглавица, локална слабост, намалена концентрација, зголемена сонливост и главоболка.

Нарушувања на очите  
Знаци и симптоми на очна иритација, вклучувајќи печење и боцкање, конјунктивитис, блефаритис, кератитис, суво око и намалена корнеална осетливост. Нарушување на видот, вклучувајќи рефрактерни промени (кои се должат на прекинувањето на терапијата со миотици, во некои случаи), диплопија, птоза и одвојување на хороидејата во тек на филтративна операција (видете го делот 4.4).  
Пријавени се неколку ретки случаи на калцификација на корнејата кај пациентите кои имаат тешко оштетување на корнејата, а притоа користат капки кои содржат фосфати.

Нарушувања на увото и на лавиринтот  
Тинитус.

Нарушувања на срцето  
Брадикардија, градна болка, аритмија, срцев блок, конгестивна срцева слабост, палпитации, срцев застој, едем, AV-блок (од втор или од трет степен), синоатријален блок, едем на белите дробови, влошување на артериската инсуфициенција, влошување на ангина пекторис.

Васкуларни нарушувања  
Вазодилатација, хипотензија, клаудикација, Рејнодов феномен, студени раце и стапала.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања  
Бронхоспазма (најистакната кај пациентите со постојна бронхоспастична болест), респираторно нарушување, диспнеја, кашлица, свирење во градите.

Нарушувања на гастроинтестиналниот тракт  
Дисгеузија, мачнина, дијареја, диспепсија, сува уста, повраќање, абдоминална болка.

Нарушувања на кожата и на поткожните ткива  
Алопеција, псоријазиформен исип или егзацербација на псоријаза, потење, ексфолијативен дерматитис.

Мускулноскелетно нарушување и болести на сврзното ткиво  
Артралгија, мијалгија.



Нарушувања на репродуктивниот ситем и на градите  
Импотенција, намалено либидо, Пејрониева болест.

Општи нарушувања

Астенија, замор, намалена физичка способност.

Нарушувања на бубрежниот и на уринарниот систем

Отежнато мокрење.

Хематолошки нарушувања

Нетромбоцитопениска пурпура.

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на сомнителните несакани реакции попуштањето на лекот во промет е многуважно. Сотоасеовозможува континуирано следење на односот корист – ризик од лекот. Несаканите реакции од лековите можат да ги пријавите во Националниот центар за фармакови гиланц при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

#### 4.9 Предозирање

Постојат извештаи за несакано предозирање со Тимолол Алкалоид кое што резултира со системски ефекти слични на оние коишто се забележани со системските бета-адренергични блокатори, како што се вртоглавица, главоболка, краток здив, брадикардија, бронхоспазма и срцев застој.

Ако дојде до предозирање, потребно е да се преземат следните мерки:

- Ако е проголан, гастрична лаважа или примена на активен јаглен. Студиите покажуваат дека тимололот не се дијализира.
- При симптоматска брадикардија: атропин сулфат, 0,25 до 2 мг интравенски – треба да се индуцира вагална блокада. Ако перзистира брадикардијата, со претпазливост треба да се примени интравенски изопреналин хидрохлорид. Во рефрактерни случаи, може да се употреби срцев пејсмејкер.
- При хипотензија: треба да биде употребен симпатомиметичен лек, на пр. допамин, добутамин или норадrenalин. Во рефрактерни случаи, употребата на глукагон е докажана како корисна.
- При бронхоспазма: треба да се употреби изопреналин хидрохлорид. Може да се додаде и терапија со аминофилин.
- При акутна срцева слабост: треба итно да се воспостави конвенционална терапија со дигиталис-диуретици или со кислород. Во рефрактерни случаи се предложува употреба на интравенски аминофилин. На оваа терапија може да се додаде глукагон кој се покажал како корисен.
- При срцев блок (од втор или од трет степен): треба да се употреби изопреналин или пејсмејкер.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

### 5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: препарати за глауком и миотици, бета-блокатор.  
АТС: S01ED01.



Тимолол малеат е неселективен бета-адренергичен блокатор којшто нема значајно симпатомиметично, директно депресивно дејство на миокардот и нема активност на локален анестетик. Тимолол малеат реверзибилно се комбинира со бета-адренергичниот рецептор и ова го инхибира вообичаениот биолошки одговор кој се појавува со стимулација на тој рецептор. Овој специфичен компетитивен антагонизам ја блокира стимулацијата на бета-адренергичната стимулативна (агонистичка) активност, било да потекнува од ендеген или од егзоген извор.

Поништување на блокадата може да се постигне со зголемување на концентрацијата на агонистот кој ќе го врати вообичаениот биолошки одговор.

За разлика од миотиците, тимололот го редуцира интраокуларниот притисок со мал или со никаков ефект на акомодацијата или на големината на пупилата. Кај пациентите со катаракт е избегната неможност за гледање надвор од леќините контури кога пупилата е згрчена. Кога пациентите ја менуваат терапијата од миотици со тимолол може да биде неопходна рефракција, кога ќе исчезнат ефектите на миотикот.

Кај некои пациенти е пријавен недостиг на одговор по пролонгирана терапија со тимолол.

### Педијатриска популација

Постојат многуограничени достапни податоци за употреба на тимолол кај педијатриска популација, во тераписки период до 12 недели (0,25%, 0,5% двапати на ден по една капка). Една мала двојно слепа рандомизирана клиничка студија спроведена на 105 деца (n=71 на тимолол), на возраст од 12 дена до 5 години, делумно докажува дека тимололот е ефективен при краткотрајна терапија на примарен конгенитален и примарен јувенилен глауком.

## **5.2 Фармакокинетски особености**

Почетокот на намалувањето на интраокуларниот притисок може да се детектира еден час по аплицирањето единечна доза.

Максималниот ефект се појавува во тек на еден до два часа; сигнификантно намалување на ИОП може да се одржува во тек на 24 часа, по аплицирањето на единечната доза.

### Педијатриска популација

Како што е потврдено од податоците за возрасни, 80% од секоја капка минува низ назолакрималниот систем каде што може да биде брзо апсорбирана во системската циркулација преку назалната мукоза, конјуктивата, назолакрималниот канал, орофаринксот и преку цревата, или преку кожата при течење на солзите.

Поради фактот што крвниот волумен кај децата е помал во однос на тој кај возрасните, треба да се земе предвид поголемата циркулаторна концентрација. Притоа, кај новороденчињата метаболичните ензимски патишта се неразвиени и може да резултира со покачување на полуживотот на елиминација и со засилени несакани ефекти.

Ограничени податоци укажуваат дека нивоата на тимололот во плазмата кај децата (особено кај доенчињата), при 0,25%, во голема мера ги надминуваат истите кај возрасните – при 0,5%, и се смета дека на тој начин се зголемува ризикот од несакани ефекти како што се бронхоспазма и брадикардија.

## **5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот**



Не се забележани несакани очуларни ефекти кај зајаци и кај кучиња по топична апликација на тимололот, во студии кои траеле 1–2 години, соодветно. Оралната LD<sub>50</sub> на лекот е 1,190 и 900 mg/kg кај женки глувци и кај женки стаорци, соодветно.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Листанапомошни супстанции**

Бензалкониум хлорид  
Натриум хлорид  
Натриум хидроксид  
Динатриумфосфат дихидрат  
Натриумдихидрогенфосфат дихидрат  
Вода за инјекции

### **6.2 Инкомпатибилности**

Не е апликативно.

### **6.3 Рок на траење**

3(три) години.

Рок на употреба на лекот по првото отворање е 28 дена.

### **6.4 Посебни мерки на чување**

Лекот треба да се чува надвор од дофатна деца.

Неотворениот лек не бара посебни услови за чување.

По отворањето лекот треба да се чува на температура од 15 °C до 25°C во оригиналното пакување, заштитен од светлина.

### **6.5 Опис и содржина на пакувањето**

5ml раствор е дозиран во безбојно стаклено шишенце затворено со затворач за парентерална употреба.

Кутија содржи едно шишенце; стерилна капалка – спакувана во РЕКЕСИЧКА, и упатство за корисникот.

### **6.6 Посебни мерки на претпазливост при исфрлање при употреба**

Посебни мерки при употреба не се потребни.

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

## **7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

АЛКАЛОИД АД Скопје

Бул. Александар Македонски бр.12

1000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

[www.alkaloid.com.mk](http://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

Април 2021 г.

