

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

MYRIN® 100 / МИРИН® 100: бели, округли, обложени таблети.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една обложена таблета содржи 100 mg талидомид.

За целосна листа на ексципиенси, видете секција 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Обложени таблети.

### 4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Мултипна миелома после неуспех од стандардните терапии.

#### 4.2 Дозирање и начин на администрација

МИРИН таблетите се даваат орално. Се препорачува таблетите да се земаат пред спиење, поради седативното дејство на талидомидот.

Иницијалната доза кај возрасни и адолесценти изнесува 200 mg дневно, и може да се зголемува по 100 mg на неделни интервали до максимална доза од 800 mg дневно (ако се поднесува добро), но поради токсичноста, средната доза обично се движи под 400 mg/ден. Во зависност од подносливоста, токсичноста и ефикасноста, може да се употребуваат ниски дози на одржување од 25 - 100 mg дневно.

#### *Посебни популациони групи*

##### Пациенти со бубрежна или хепатална инсуфициенција

Нема расположливи податоци кои се однесуваат на третман на пациенти со хепатална инсуфициенција. Потребно е со внимание да се спроведува терапијата кај овие пациенти, и да се следи евентуалната појава на знаци на токсичност на лекот. Студиите изведени на пациенти со бубрежни нарушувања покажале компарабилна фармакокинетика на талидомид, што укажува на фактот дека не е потребна корекција во дозата кај овие пациенти. Во секој случај, и кај оваа група на пациенти потребно е внимателно следење.

##### Деца

Сигурноста и ефикасноста на МИРИН не е потврдена кај деца на возраст под 12 години.



### 4.3 Контраиндикации

Преосетливост на состојките од лекот.

Пациенти на возраст под 18 години.

Талидомидот е контраиндициран кај бремени жени или кај доилки; жени во фертилен период кои не користат адекватна контрацепција за превенција на бременост; жени во фертилен период кои може да се лекуваат со алтернативна, помалку токсична терапија како и мажи кои не употребуваат адекватна контрацепција.

Тешка неутропенија (број на неутрофили  $< 0,75 \times 10^9/l$ ).

Талидомидот може да го влоши исходот од токсична епидермална некролиза (TEN), Stevens-Johnson синдром, или ексфолијативен дерматитис и затоа е контраиндициран при овие дерматолошки заболувања.

### 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Потребно е користење на контрацептивни мерки најмалку 4 недели пред започнување на терапијата, за времетраење на терапијата и 12 недели после завршување на терапијата. Истовремена употреба на ХИВ-протеаза инхибитори, грисеофулвин, рифампицин, рифабутин, фенитоин, карбамазепин со хормонски контрацептиви може да ја намали нивната ефикасност. Поради тоа, се препорачува употреба на поефикасни контрацептивни средства за време на третман со талидомид.

Пред да се започне третманот, кај жени во фертилен период потребно е да се направи тест за бременост (со осетливост од најмалку 50 mIU/mL). Тестот треба да се направи 24 часа пред започнувањето на терапијата. Не смее да се препише талидомид, се додека лекарот не добие негативен резултат од тестот за бременост.

Ако за време на терапијата дојде до изостанок на менструалниот циклус, или до појава на абнормално менструално крварење, треба повторно да се направи тест за бременост.

Ако за време на терапија со талидомид дојде до бременост, терапијата треба веднаш да се прекине. Ако постои сомнеж за изложеност на фетусот на МИРИН, треба веднаш да се извести локалната агенција за фармаковигиланца, како и компанијата Lipomed AG. Пациентката треба да се упати кај искусен акушер/гинеколог со искуство за репродуктивна токсичност за понатамошна евалуација на бременоста.

#### Специјални предупредувања кај пациенти со ХИВ:

Досегашните сознанија укажуваат на тоа дека талидомидот може да доведе до зголемување на количината на вирусот кај ХИВ - инфицирани пациенти кои се подолг период под терапија. Поради тоа, се препорачува редовно следење на состојбата кај овие пациенти. Залцитабин, диданосин и ставудин може да го зголемат ризикот или сериозноста на периферна неуропатија која се должи на адитивните несакани ефекти (видете “Несакани реакции”). Неопходно е следење на клиничката слика.

#### Дремливост, поспаност и седација:

Талидомидот може да предизвика дремливост поспаност и седација. Талидомидот ја потенцира дремливоста предизвикана од алкохол. Пациентите не смеат да земаат алкохолни пијалоци за време на терапија со МИРИН, како и лекови кои предизвикуваат поспаност без совет од лекар. Во случај на поспаност или слабост, се советува пациентите да не управуваат со машини и со моторни возила.



### Периферна неуропатија:

Периферната неуропатија е честа, потенцијално тешка несакана реакција која се јавува за време на терапија со талидомид. (видете “Несакани реакции”). Во повеќето случаи, несаканите реакции се реверзибилни, и исчезнуваат со намалување на дозата, или со прекинување на терапијата. Во некои случаи периферната неуропатија се покажала како ирверзибилна, и тоа после администрација на високи дози во подолги временски периоди. Ако се дава долготрајна терапија на талидомид, треба да се собираат основни податоци и податоци на 6 месечни интервали кои се однесуваат на потенцијалот на активност на сензорните нерви (SNAP). Онаму каде не е можен мониторинг, се препорачуваат редовни клинички извештаи.

Пациентите се советуваат да пријават боцкање, умртвеност и парестезија. Исто така пациентите треба редовно да се прашуваат за постоење на знаци или симптоми на периферна неуропатија како умртвеност, трнење, или болка во рацете и стапалата. Ако постојат вакви знаци за периферна неуропатија, треба да се собираат податоци за SNAP.

Ако за времетраење на терапијата со талидомид дојде до појава на неуропатија која е предизвикана од лекот, неопходно е да се прекине терапијата, со цел да се спречат понатамошни оштетувања. За времетраење на терапија со МИРИН, лекови кои се асоцирани со неуропатија треба да се употребуваат со претпазливост (пр. залцитабин, диданосин и ставудин) (видете “Интеракции со други лекови”).

МИРИН може да ја влоши веќе постоечката неуропатија и затоа не треба да се употребува кај пациенти со клинички знаци или симптоми на периферна неуропатија, освен ако клиничката корист од лекот е поголема од потенцијалниот ризик.

### Напади:

Се претпоставува дека постои поврзаност помеѓу употреба на талидомид и појава на напади. За времетраење на терапија со талидомид, пациентите со историја на напади или оние кои имаат ризик фактори за развој на напади треба да бидат константно следени за појава на клинички промени кои укажуваат на појава на акутни напади.

### Тромбогеност:

Кај пациентите кои боледуваат од карцином како голема компликација се јавува венската тромбоемболија. Пациентите кои примаат талидомид имаат зголемен ризик од емболија или длабока венска тромбоза, особено кога талидомидот се користи во комбинација со хемотерапија и/или со дексаметазон.

Поради тоа, кај пациентите кои имаат значаен ризик од тромбоза, треба да се земе во обзир и примена на мали дози на антикоагулантна терапија, особено кај пациенти кои примаат талидомид и хемотерапија и/или дексаметазон.

### Неутропенија:

Терапијата со талидомид е асоцирана со намален број на неутрофили. Терапијата со талидомид не смее да отпочне кај пациенти со апсолутен број на неутрофили  $< 0,75 \times 10^9/l$  (видете “Контраиндикации”) и потребен е мониторинг кај пациентите со склоност кон неутропенија.

### Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво:

Талидомидот не треба да се администрира кај пациенти со токсична епидермолитична некролиза (TEN) како терапија за спасување на животот, ако кај нив дојде до појава на тешки кожни ерупции предизвикани од лекот. Во плацебо контролирани студии кај пациенти со ран TEN, стапката на смртност се зголемила кога пациентите биле третирани со талидомид. Постои еден извештај за талидомид во кој е опишана индукцијата на TEN.



Други предупредувања:

Пациентите треба да го земаат лекот МИРИН само ако им е препишан од страна на лекарот, и не смеат да го делат лекот со други лица.

Пациентите не смеат да консумираат алкохол за времетраење на терапија со МИРИН.

Пациентите не смеат да донираат крв или сперма во период од 12 недели после прекинување на терапијата со МИРИН.

#### **4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција**

Талидомидот го засилува седативното дејство на барбитуратите, алкохолот, хлорпромазинот и резерпинот, ги зголемува ефектите на морфинските аналгетици, бензодиазепините и на другите анксиолитици кои имаат ефект врз спиењето, седативните антидепресиви, невroleптици, седативни антихистаминици, централни антихипертензивни и баклофен.

Медицински производи кои предизвикуваат периферна неуропатија:

Лекови кои предизвикуваат периферна неуропатија треба да се користат со внимание кај пациенти кои примаат талидомид. Зголемен ризик од периферна неуропатија е пријавен при комбинација со залцитабин, ставудин, винкристин и диданосин.

Талидомид во комбинација со хемотерапија:

Повторувани циклуси во комбинација од талидомид, глукокортикоид (дексаметазон) и цитотоксични лекови (цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин и етопосид) го зголемуваат ризикот од длабока венска тромбоза.

Орална контрацепција:

Кај 10 здрави жени следен е фармакокинетскиот профил на норетиндрон и етинил естрадиол, после примена на единечна доза што содржи 1.0 mg норетиндрон ацетат и 0.75 mg етинил естрадиол. Резултатите биле слични со и без ко-администрација на талидомид 200 mg/ден до постигнување на нивоата на состојба на рамнотежа.

Важни интеракции со лекови кои не вклучуваат употреба на талидомид - лекови кои влијаат врз хормонските контрацептиви:

Истовремена употреба на цитохром P450 инуцирачки агенси како лопинавир, невирапин, ефавиренз, грисеофулвин, рифампин, рифабутин, фенитоин или карбамазепин со хормонски контрацептиви може да ја намали ефикасноста на контрацепцијата. Поради тоа, жени во фертилен период кои треба да бидат подложени на терапија со еден или повеќе од овие лекови, мора да користат две други ефикасни методи на контрацепција.

#### **4.6 Бременост и доене**

Талидомидот е апсолутно контраиндициран за време на бременост. Тој предизвикува тератогени ефекти кои резултираат со сериозни вродени дефекти и смрт на фетусот. Една поединечна доза земена од бремена жена може да предизвика тешки вродени аномалии. Кај 30% од жените кои примиле талидомид за време на бременост дошло до појава на тешки вродени аномалии како: екстремелија (амелија, фокомелија, хемимелија) на горните и/или долните екстремитети, микротија со абнормалности на надворешниот ушен ходник (завршува слепо или не е присутен), лезии на средното и на внатрешното уво (помалку чести), окуларни лезии (анoftалнија, микроftалмија),



конгенитална срцева болест, бубрежни абнормалности. Опишани се и други помалку чести абнормалности.

Појавата на бременост кај жени кои се на терапија со талидомид без разлика ако применуваат контрацептивни мерки носи висок ризик од сериозни малформации или смрт на фетусот. Жените во фертилниот период од животот не треба да употребуваат талидомид ако не користат адекватна контрацепција, како што е назначено во програмот за справување со ризик во делот за превенција од бременост. Машките пациенти треба исто така да употребуваат адекватни контрацептивни методи.

Ако на пациентката која прима талидомид, или на партнерката на машки пациент кој прима талидомид и изостане или постои сомнеж дека менструалниот циклус изостанал, или ако има абнормалност во менструалното крварење, или ако постои сомнеж за евентуална бременост, потребно е да се направи тест за бременост и да се консултира со лекар.

Ако дојде до бременост кај пациентка која прима талидомид, терапијата треба веднаш да се сопре. Пациентката или бремената партнерка треба да се упати кај акушер или гинеколог со искуство во областа на тератологијата, за понатамошна евалуација и советување.

Со оглед на тоа што талидомидот е присутен во спермата кај мажи кои го примаат лекот, истите треба да употребуваат кондом при сексуален контакт со жени во фертилен период.

#### Доење

Талидомидот е контраиндициран за време на доење. Не е познато дали талидомид се излучува во мајчиното млеко.

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

Пациентите кои примаат талидомид не смеат да возат, ниту да управуваат со потенцијално опасни машини.

#### **4.8 Несакани ефекти**

Најсериозна токсичност асоцирана со употребата на талидомид е тератогениот ефект на овој лек (видете во делот посебни мерки на претпазливост и предупредувања, контраиндикации и бременост и доење). Ризикот од тешки вродени дефекти, особено фокомелија или смрт на фетусот се екстремно високи за време на критичниот период од бременоста. Се претпоставува дека критичен период за употреба на талидомид е од 35 до 50 дена после последниот менструален циклус. Ризикот од други потенцијално тешки вродени аномалии надвор од овој период е непознат, но може да е значаен. Врз база на досегашните сознанија, талидомидот не смее да се користи во било кој период од бременоста.

Периферната неуропатија е често, потенцијално тешко несакано дејство од терапијата со талидомид. Обично несаканите дејства се повлекуваат со намалување на дозата на лекот, или со прекинување на неговата употреба. Во некои случаи периферната неуропатија била иреверзибилна, пр. после администрација на високи дози во подолги периоди (видете дел посебни “Мерки на претпазливост и предупредувања при употреба”).



Следниве несакани реакции се јавуваат за време на терапијата со талидомид:

*Инфекции и инфестации:* бронхитис, фунгален дерматитис, инфекција, орална монилијаза, фарингитис, ринитис, синуситис

*Неоплазми и тоа бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучително цисти и полипи):* синдром на туморска лиза.

*Нарушувања на крвниот и лимфниот систем:* анемија, еозинофилија, хемолитичен уремичен синдром, леукопенија, лимфаденопатија, неутропенија, тромбоцитопенија, тромботична тромбоцитопенична пурпура.

*Нарушувања на имунолошкиот систем:* преосетливост на лекот

*Ендокринолошки нарушувања:* хипотироидизам

*Метаболизам и нутритивни нарушувања:* анорексија, хипергликемија, хиперлипидемија, задршка на течности, зголемен апетит.

*Психијатриски нарушувања:* агитација, конфузија, депресија, намалување на либидото, инсомнија, промени во расположението, нервоза.

*Нарушувања на нервниот систем:* зашеметеност, поспаност, епилепсија, главоболка, хиперестезија, карпал тунел синдром, некоординираност, летаргија, недостаток на координација, неуропатија, неосетливост на стапалата, парестезија, седација, напади, сомнолентност, синкопа, вазовагална синкопа, тремор, треперење.

*Нарушувања на очите:* фотофобија, намален вид, губиток на видот.

*Нарушувања на ушите и лабиринтот:* билатерална глувост, глувост, тинитус, вртоглавица.

*Срцеви нарушувања:* ангина пекторис, аритмија, атријална фибрилација, брадикардија, кардиоваскуларни нарушувања, конгестивна срцева инсуфициенција, миокардијален инфаркт, ортостатска хипотензија, палпитации, перикардитис, плеуроперикардитис, тахикардија.

*Васкуларни нарушувања:* артериска тромбоза, длабока венска тромбоза, тромбоемболични појави, венска тромбоза.

*Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:* бронхоспазам, диспнеја, носна опструкција, пулмонална емболија, респираторни нарушувања

*Гастроинтестинални нарушувања:* абдоминална болка, констипација, дијареа, сувост на устата, флатуленција, интестинална опструкција, гадење, зголемување на паротидната жлезда, повраќање, забна болка, ксеростомија.

*Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво:* акни, алопесија, сува кожа, еритем, егзантем, ексфолијација, нарушување на ноктите, лихеноидни промени на устата, везикуларна ерупција, сврабеж, осип, макуло-папулозен осип, макуло-папуларен егзантем, булозни реакции на кожата, вклучително Stevens – Johnson синдром и токсична епидермална некролиза, фотосензитивност, потење, отекување на кожата, токсична пустулодерма, уртикарија.



*Нарушувања на мускулоскелетниот систем и сврзното ткиво:* аваскуларна некроза, болка во грбот, болка во коските, грчеви во нозете, мускулна слабост, мијалгија, болка во вратот, ригидност во пределот на вратот.

*Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем:* албуминурија, хематурија, бубрежна инсуфициенција, минлива олигурија, уринарна инконтиненција.

*Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката:* импотенција, инсуфициенција на овариумите, менструални нарушувања, секундарна аменореја.

*Конгенитални, фамилијарни и генетски нарушувања:* тератогеност (пр. вродени аномалии, фокомелија).

*Опити нарушувања и состојби на местото на администрација на лекот:* астенија, болка во градите, треска, зависен едем, отоци на лицето, замор, грозница, малаксаност, болка, периферни отоци, тахифилакса, слабост.

*Лабораториски наоди:* абнормален тест за хепаталната функција, покачени хепатални ензими, покачен SGOT, зголемување на телесната тежина, покачување на панкреасната амилаза во крвта, покачени триглицериди, зголемена количина на вируси кај ХИВ инфицирани.

#### 4.9 Предозирање

Високи дози на талидомид не предизвикуваат инкоординација или респираторна депресија и нема пријавени смртни случаи со примена на дози до 14.4 g.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

#### 5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: имуносупресив, АТЦ код: L04AX02.

Механизмот на дејство на талидомид кај пациенти со мултипна миелома е разновиден и не е целосно разјаснет. Добро познатите тератогени ефекти биле предизвикани од антиангиогенетските карактеристики на талидомид со инхибиција на факторот за раст на васкуларниот ендотел (VEGF) и  $\beta$  - фибробластниот фактор за раст.

Кај пациенти со мултипна миелома, имуномодулаторниот, антиинфламаторниот и потенцијално неопластичните ефекти се главни механизми на дејство. Овие дејства се иницирани со супресијата на продукцијата на фактор  $\alpha$  на туморска некроза (TNF -  $\alpha$ ), последователната регулација на клеточната адхезија на молекулите (ICAM-1, VCAM-1 и E-selectin) инволвирани во леукоцитната миграција, стимулацијата на примарните Т-клетки (кои индуцираат пролиферација, продукција на цитокини и цитотоксичност) и промена на односот од Т-помошни кон Т цитотоксични клетки, инхибираната продукција на интерлеукин 12, зголемената продукција на интерлеукин 2 и интерферон- $\gamma$  и намалената фагоцитоза од страна на полиморфонуклеарните леукоцити.



## 5.2 Фармакокинетски карактеристики

### *Апсорпција*

Студиите со примена на поединечни орални дози на талидомид покажале дека апсорпцијата е спора, со пик концентрација од 1.15-3.47  $\mu\text{g/ml}$  кои се постигнуваат после 2.5-4.4 часа. Скорешните студии демонстрирале дека талидомид 200 mg покажал фармакокинетика на еден дел со најпрво апсорпција и елиминација.

Слабата растворливост во гастроинтестиналниот систем може да ја намали стапката на апсорпција при повисоки дози на талидомид. Следствено, стапката на апсорпција може да биде дозно-зависна.

Кoadминистрација на талидомид со оброк богат со маснотии предизвикал минорни промени во AUC и во максималните плазма концентрации, но како и да е времето на пик концентрацијата е продолжено (околу 6 часа). Ова е предизвикано од застој во гастричното празнење предизвикано од масната храна, и тоа значи дека генерално и храната има мал ефект врз степенот на апсорпција на таблетите талидомид.

### *Дистрибуција*

Волуменот на дистрибуција е опишан во неколку студии и изнесува околу 1 l/kg телесна тежина. Средно врзување со плазма протеини изнесува 55% и 66% соодветно за (R)- и (S)- талидомид. Стапката на дистрибуција крв:плазма изнесува 0.86 и 0.95 соодветно. Талидомидот е присутен во спермата од машките пациенти. (Видете посебни мерки на претпазливост и предупредувања при употреба).

### *Метаболизам*

Талидомидот се елиминира скоро единствено по пат на спонтанa хидролиза ин виво. Хепаталниот метаболизам и бубрежната екскреција играат многу мала улога, и се смета дека хидролизата се јавува во целиот простор на дистрибуција на лекот.

### *Елиминација*

Средниот полуживот на елиминација на талидомид се движи од 5.5 - 7.3 часа во зависност од примената дневна доза. Уринарната екскреција била помалку од 1% од вкупната доза преку 24 часа, со бубрежен клиренс од 0.08 l/h и вкупен клиренс од околу 6.4 - 10.4 l/h. Бројните продукти од спонтанa хидролиза биле екскретирани во урината. Нема податоци за фармакокинетиката на талидомид кај пациенти со хепатална дисфункција. Во студија на пациенти со нарушена бубрежна функција, фармакокинетиката на талидомид била слична со фармакокинетиката кај пациенти со нормална бубрежна функција.

## 5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Кај кучиња од машки пол, после една година дозирање биле забележени реверзибилни затнувања на жолчните каналикули и тоа при изложувања на талидомид за 1.9 пати поголеми од истите кај луѓето.

Во студии со глувци и стаорци било забележано намалување на бројот на тромбоцитите. Ова намалување е асоцирано со употребата на талидомид, и се јавува при изложеност на дози кои се 2.4 пати поголеми од оние кај човекот. Ова намалување на бројот на тромбоцити, не резултирало со клинички знаци.

Во едногодишна студија изведена на кучиња, била забележана појава на зголемување и/или дисколорација на мамарните жлезди и пролонгиран еструс кај женки кои биле изложени на дози еднакви на 1.8 или поголеми за 3.6 пати од оние применети кај човекот. Релевантноста кај луѓето е непозната.





Ефектот на талидомид врз тироидната функција бил разгледуван кај кучиња и кај стаорци. Кај кучињата не биле забележени ефекти, во секој случај кај стаорците имало значајно дозно-зависно намалување на вкупниот и слободниот Т4, и тоа било попостојано кај женките. Во стандардна батерија на генотоксични тестови, талидомидот не покажал мутагени или генотоксични ефекти. Немало докази за канцерогеност при експозиции 15, 13 и 39 пати од очекуваната клиничка АУС при препорачана стартна доза кај глувци, стаорци мажјаци и женки соодветно.

Студиите изведени на животни покажале разлики во осетливоста на тератогени ефекти кај различни животински видови. Кај луѓето, талидомидот е докажан тератоген.

Студијата изведена на зајаци покажа дека талидомидот нема ефекти на фертилитетот кај мажјаци и женки, иако кај мажјаци била забележана тестикуларна дегенерација.

Перинаталната и постнаталната студија на токсичност изведена на зајаци со талидомид, кој бил администриран во дози до 500 mg/kg/ден резултирал со абортуси, зголемен процент на смрт при раѓање и намалена вијабилност на младенчињата за време на доење. Младенчињата од мајки третирани со талидомид имале зголемен број на абортуси, намалена телесна тежина, промени во учењето и меморијата, намален фертилитет и намален индекс на бременост.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

Лактоза монохидрат  
Кополивидон  
Талк  
Етанол 96%  
Магнезиум стеарат  
Целулоза микрокристална  
Каолин, тежок  
Сахарин  
Акација  
Калциум карбонат  
Титан диоксид

### **6.2 Инкомпатибили**

Не е применливо.

### **6.3 Рок на траење**

3 години.

### **6.4 Посебни мерки за чување**

Да се чува на температура од 15-30°C, вон дофат на деца, на суво место, заштитено од светлина.



**6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Едно пакување МИРИН содржи 10 таблети во блистер и три блистери во картонска кутија. На картонската кутија е испечатен предупредувачки текст за дејствата на талидомидот врз неродените бебиња.

**6.6 Посебни мерки за отстранување и друго ракување**

Сите неупотребени таблети да се вратат на фармацевтот после завршување на терапијата.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

Фарма Трејд дооел  
ул. Антон Попов бр. 1/1-3  
1000 Скопје  
Р. Македонија

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

**9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА  
НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

13 Октомври 2014

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Февруари 2019

