

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- АЛЗИНЕКС 10 mg филм-обложени таблети
- АЛЗИНЕКС 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Алзинекс 10 mg филм-обложени таблети:

Една филм-обложена таблета содржи 10 mg мемантин хидрохлорид што одговара на 8,31 mg мемантин.

Алзинекс 20 mg филм-обложени таблети:

Една филм-обложена таблета содржи 20 mg мемантин хидрохлорид што одговара на 16,62 mg мемантин.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Филм-обложена таблета 10 mg

Бела филм-обложена таблета со овална форма (6.1 x 11.6 mm) со разделна линија од двете страни.

Таблетата може да се подели на еднакви половини.

Филм-обложена таблета 20 mg

Светло керамида филм-обложена таблета со округла форма (дијаметар 11.1 mm) со две вкрстени разделни линии од едната страна.

Таблетата може да се подели на еднакви четвртини.

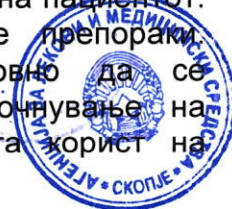
4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Терапија на пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова болест

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Терапијата треба да започне и да биде под контрола на лекар кој има искуство во поставување дијагноза и во лекување на Алцхајмеровата деменција. Лекувањето треба да започне само ако има на располагање старател, кој редовно ќе го следи земањето на лекот од страна на пациентот. Дијагнозата треба да се постави согласно со важечките препораки. Толеранцијата и дозирањето на мемантин треба редовно да се преиспитуваат, по можност на секои три месеци од започнување на терапијата. Редовно треба да се преиспитува и клиничката корист на



мемантинот во однос на толеранцијата на терапијата од страна на пациентот, согласно со актуелните клинички упатства.

Терапијата на одржување може да се продолжи онолку долго колку што терапевтската корист е поволна и колку што пациентот ја толерира терапијата со мемантин. За прекин на терапијата треба да се размисли кога нема терапевтски ефект или ако пациентот не ја поднесува терапијата.

Таблетите меменатин треба да се земаат еднаш на ден и секогаш во исто време. Филм-обложените таблети може да се земаат со или без храна.

Возрасни

Титрација на дозата

Препорачана почетна доза е 5 mg на ден, која постепено се зголемува во текот на првите 4 недели од терапијата, до постигнување на препорачаната доза на одржување на следниот начин:

1-ва недела (ден 1–7):

Пациентот треба да зема доза од 5 mg на ден (половина таблета од 10 mg или четвртина таблета од 20 mg) во тек на 7 дена.

2-ра недела (ден 8–14):

Пациентот треба да зема доза од 10 mg на ден (една таблета од 10 mg или половина таблета од 20 mg) во тек на 7 дена.

3-та недела (ден 15–21):

Пациентот треба да зема доза од 15 mg на ден (една и пол таблета од 10 mg или три четвртини таблети од 20 mg) во тек на 7 дена.

Од 4-та недела и понатаму:

Пациентот треба да зема доза од 20 mg на ден (две таблети од 10 mg или една таблета од 20 mg), еднаш на ден.

Доза на одржување

Препорачаната доза на одржување е 20 mg на ден.

Постари пациенти

Врз основа на клиничките студии, препорачаната доза за пациенти на возраст над 65 години е 20 mg на ден (две филм-обложени таблети од 10 mg или 1 филм-обложена таблета од 20 mg еднаш на ден) како што е опишано погоре.

Деца и адолесценти

Таблетите мемантин не се препорачуваат за употреба кај деца под 18 години, поради недостиг на податоци за безбедноста и за ефикасноста.



Бубрежни оштетувања

Кај пациенти со лесно нарушена бубрежна функција (клиренс на креатинин од 50–80 ml/min.) не се препорачува прилагодување на дозата.

Кај пациенти со умерени бубрежни оштетувања (клиренс на креатинин од 30–49 ml/min.) дневната доза треба да биде 10 mg на ден. Ако пациентот ја поднесува оваа доза и по најмалку 7 дена од терапијата, дозата може да се зголеми до 20 mg/ден по стандардната шема на титрација. Кај пациенти со тешки бубрежни оштетувања (клиренс на креатинин од 5–29 ml/min) дневната доза треба да биде 10 mg на ден.

Хепатални оштетувања

Кај пациенти со лесно до умерено хепатално оштетување (Child-Pugh A и Child-Pugh B) не е потребно прилагодување на дозата. Нема податоци за употребата на мемантин кај пациенти со тешко хепатално оштетување. Употребата на таблетите мемантин не се препорачува кај пациенти со тешко хепатално оштетување.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост на активната супстанција мемантин или на која било состојка на лекот наведена во делот 6.1.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Претпазливост е потребна кај пациенти со епилепсија, историјата на конвулзии или пациенти со предиспозиција за епилепсија.

Треба да се избегнува истовремена примена на антагонисти на N-метил-D-аспартат (NMDA) како што се амантадин, кетамин или декстрометорфан. Овие супстанции дејствуваат на истиот рецепторски систем како и мемантинот, и затоа несаканите дејства (од страна на централниот нервен систем - ЦНС) можат да бидат почести или понагласени (видете дел 4.5).

Некои фактори кои може да ја зголемат рН-вредноста на урината (видете дел 5.2 „Елиминација“) може да бараат внимателно следење на пациентот. Овие фактори вклучуваат драстични промени во начинот на исхрана; на пример, преминување од исхрана богата со месо на вегетаријанска исхрана, или голем внес на алкализирачки желудочни пуфери. Исто така, рН-вредноста на урината може да се покачи при ренална тубуларна ацидоза (RTA) или при тешка инфекција на уринарниот тракт со *Proteus*-бактерии.

Во повеќето клинички испитувања биле исклучени пациентите со неодамнешен инфаркт на миокардот, со декомпензирана конгестивна срцева инсуфициенција (NYHA III–IV) или со неконтролирана хипертензија. Поради ова, достапните податоци се ограничени и пациентите со овие состојби треба внимателно да се следат.

Мемантин филм-обложените таблети содржат лактоза монохидрат. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, Lapp lactasa дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција не треба да го земаат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ



Поради фармаколошките дејства и поради механизмот на дејство на мемантинот, може да се појават следните интеракции:

- Начинот на делување наведува на тоа дека дејството на L-dopa, допаминергичните агонисти и на антихолинергиците може да се зголеми при истовремена примена на NMDA-антагонисти како што е мемантинот. Дејствата на барбитуратите и на невroleптиците може да се редуцираат. Истовремена употреба на мемантин со антиспазмодици, дантролен или со баклофен може да ги измени нивните дејства и може да е потребна корекција на дозата.
- Истовремена (паралелна) употреба на мемантин и амантадин треба да се избегнува, поради ризикот од фармакотоксична психоза. Двете соединенија се хемиски поврзани NMDA-антагонисти. Истото може да важи и за кетамин и декстрометорфан (видете дел 4.4). Постои еден објавен извештај за случај за можен ризик исто така за комбинацијата на мемантин и фенитоин.
- Други активни супстанции како што се циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, кинин и никотин, кои го користат истиот ренален катјонски транспортен систем како и амантадинот, може исто така, веројатно, взаемно да дејствуваат со мемантинот, доведувајќи до потенцијален ризик од покачени плазматски нивоа.
- Може да постои можност од намалено серумско ниво на хидрохлортиазид (HCT) кога мемантинот се дава истовремено со HCT или со која било комбинација со HCT.
- Во постмаркетиншкото искуство пријавени се изолирани случаи на покачување на интернационалниот нормализиран однос (INR) кај пациенти кои паралелно се лекувани со варфарин. Иако не е утврден причински однос, се советува внимателно следење на протромбинското време или на INR кај пациенти кои истовремено примаат орални антикоагуланти.

Во фармакокинетски испитувања со примена на една доза кај млади здрави лица не била забележана релевантна интеракција на мемантинот со глибурид/метформин или со донепезил.

Во една клиничка студија кај млади здрави доброволци не било забележано релевантно дејство на мемантинот врз фармакокинетиката на галантаминот.

Мемантинот не ги инхибира ензимите CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигеназа кои содржат флавин, епоксид хидролаза или сулфатирање *In vitro*.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема достапни клинички податоци за употребата на мемантин за време на бременост. Испитувањата на животни покажуваат потенцијал за редуцирање на интраутериниот развој при нивоа на изложеност кои се идентични или незначително повисоки од изложеноста кај луѓе (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик за хуманата популација не е познат. Мемантинот не треба да се користи за време на бременост, освен ако е неопходно.

Доење



Не е познато дали мемантинот се излачува во мајчиното млеко но, имајќи ја предвид липофилноста на супстанцијата, ова е веројатно. Жени кои земаат мемантин не треба да дојат.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Умерена до јака Алцхајмерова болест обично предизвикува намалување на способноста за управување со моторни возила и ја намалува способноста за ракување со машини. Покрај тоа, мемантинот може да ја промени реактивноста така што амбулантните пациенти треба да се предупредат особено да внимаваат кога возат или кога ракуваат со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Во клинички испитувања кај лесна до тешка деменција, кои вклучувале 1784 пациенти третирани со мемантин и 1595 пациенти третирани со плацебо, севкупната стапка на инциденца на несакани дејства со мемантин не се разликувала од онаа со плацебо; несаканите дејства биле обично благи до умерени по својата јачина. Несакани дејства кои најчесто се појавиле со повисока инциденца во групата на мемантин отколку во групата со плацебо биле вртоглавица (6,3% наспроти 5,6%), главоболка (5,2% наспроти 3,9%), опстипација (4,6% наспроти 2,6%), сомноленција (3,4% наспроти 2,2%) и хипертензија (4,1% наспроти 2,8%).

Следните несакани реакции на лекот наведени во табелата подолу во текстот се акумулирани при клинички испитувања со мемантин по неговото пласирање на пазарот. Во секое групирање по фреквенција, несаканите дејства се прикажани по редослед на сериозност, од најголема до најмала.

Несаканите дејства се наведени подолу по органски системи и по фреквенција.

Фреквенциите се дефинирани како:

Многу чести ($\geq 1/10$),

Чести ($\geq 1/100$, $<1/10$),

Помалку чести ($\geq 1/1000$, $<1/100$),

Ретки ($\geq 1/10000$, $<1/1000$),

Многу ретки ($>1/10000$),

Непозната фреквенција (не може да биде пресметана од достапните податоци).

Инфекции и инфестации	Помалку често	Фунгални инфекции
Нарушувања на имунолошкиот систем	Често	Преосетливост на лекот
Психијатриски нарушувања	Често	Сомноленција
	Помалку често	Конфузија
	Помалку често	Халуцинации ¹
	Непознато	Психотични реакции
Нарушувања на нервниот систем	Често	Замаеност
	Често	Нарушувања во рамнотежата
	Помалку често	Абнормално одење
	Многу ретко	Конвулзии



Срцеви нарушувања	Помалку често	Срцева инсуфициенција
Васкуларни нарушувања	Често	Хипертензија
	Помалку често	Венска тромбоза/тромбоемболизам
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Често	Диспнеа
Гастроинтестинални нарушувања	Често	Опстипација
	Помалку често	Повраќање
	Непознато	Панкреатитис ²
Хепатобилијарни нарушувања	Често	Зголемени вредности на функционалните хепатални тестови
	Непознато	Хепатитис
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација	Често	Главоболка
	Помалку често	Замор

¹ Халуцинации најчесто биле забележани кај пациенти со тешка Алцхајмерова болест.

² Изолирани случаи пријавени во постмаркетиншки период.

Алцхајмеровата болест била поврзана со депресија, суицидални идеи и со суицид. Во постмаркетиншкиот период, овие случаи се пријавени кај пациенти третирани со мемантин.

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Од клиничките испитувања и од постмаркетиншкото следење достапни се само ограничени искуства со предозирање.

Симптоми

Релативно високи дози (200 mg и 105 mg дневно во тек на 3 дена) биле поврзани со симптоми на замор, слабост и/или дијареја или биле без симптоми.

Во случаите на предозирање со доза под 140 mg или со непозната доза, пациентите манифестирале симптоми од страна на централниот нервен систем (збунетост, сонливост, сомноленција, вртоглавица, агитација, агресија, халуцинации, и нарушување на одот) и/или од страна на гастроинтестиналниот систем (повраќање и дијареја).



Во најекстремниот случај на предозирање, пациентот преживеал перорално внесување на вкупно 2000 mg мемантин со несакани дејства од страна на централниот нервен систем (кома во траење од 10 дена; подоцна и појава на диплопија и на агитација). Пациентот примил симптоматска терапија и применета е плазмафереза. Пациентот закрепнал без трајни последици.

Во друг случај на тешко предозирање, пациентот исто така преживеал и закрепнал. Пациентот земал доза од 400 mg мемантин перорално. Се појавиле симптоми од страна на централниот нервен систем како немир, психоза, визуелни халуцинации, проконвулзивност, сомноленција, ступор и губење на свеста.

Терапија

Во случај на предозирање, терапијата треба да биде симптоматска. Не постои специфичен антидот во случај на интоксикација или на предозирање. Треба да се применат стандардните клинички процедури за отстранување на лекот како што се: гастрична лаважа, примена на медицински јаглен (прекин на потенцијална ентеро-хепатална рециркулација), ацидификација на урината, форсирана диуреза.

Во случај на појава на знаци и симптоми на општа претерана стимулација на централниот нервен систем, треба да се земе предвид соодветен симптоматски третман

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Лекови против деменција

АТС код: N06DX01

Постојат сè повеќе докази кои укажуваат дека нарушувањето на глутаматергичната невротрансмисија, особено на NMDA-рецепторите, придонесува како за манифестирање на симптомите така и за прогресија на болеста во невродегенеративна деменција.

Фармакодинамски ефекти

Мемантинот е волтажно зависен некомпетитивен антагонист на NMDA со умерен афинитет. Тој ги менува ефектите на патолошки покачените тонични нивоа на глутамат кои може да доведат до невронска дисфункција.

Клинички испитувања

Пивотална студија со примена на мемантин како монотерапија кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова болест (вкупен почетен MMSE со вредност 3 – 14) вклучила вкупно 252 амбулантни пациенти. Испитувањето покажало корисни дејства на мемантинот во споредба со плацебото по 6 месеци (анализа на следени случаи за CIBIC-plus: $p=0,025$; ADCS-ADLsev: $p=0,003$, SIB: $p=0,002$).



Пивотална студија со примена на мемантин како монотерапија кај пациенти со лесна до умерена Алцхајмерова болест (вкупен почетен MMSE со вредност 10 – 22) вклучила вкупно 403 пациенти.

Пациентите кои примале мемантин покажале значително подобар ефект во однос на плацебо-групата во примарните параметри на следење: ADAS-cog ($p=0,003$) и CIBIC-plus ($p=0,004$) во 24-тата недела (LOCF). Во друго монотераписко испитување кај лесна до умерена Алцхајмерова болест (вкупен почетен MMSE со вредност 11 – 23) биле избрани вкупно 470 пациенти. Во проспективно дефинираната примарна анализа не била постигната статистичка значајност на следењето на примарниот параметар за ефикасност во 24-тата недела.

Мета-анализата на пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова болест (вкупна MMSE вредност < 20) од шест плацебо контролирани 6-месечни испитувања во фаза III, (вклучувајќи монотераписки испитувања и испитувања кај пациенти на стабилна доза на инхибитори на ацетилхолинестераза) покажала статистички значаен ефект на мемантинот во корист на когнитивните, глобалните и на функционалните подрачја. Кога кај пациентите било утврдено истовремено влошување во сите три подрачја, резултатите покажаа статистички значаен ефект на мемантинот во спречување на влошувањето бидејќи двапати повеќе пациенти третирани со плацебо покажале влошување во сите три подрачја во однос на пациентите третирани со мемантин (21% наспроти 11%, $p<0,0001$).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

Мемантинот има апсолутна биорасположливост од приближно 100%. T_{max} е помеѓу 3 и 8 часа. Нема индикација дека храната влијае на апсорпцијата на мемантин.

Дистрибуција

Концентрацијата на мемантин во плазмата во состојба на рамнотежа, при дневни дози од 20 mg изнесува од 70 до 150 ng/ml (0,5 – 1 μmol) со големи индивидуални разлики. При примена на дневни дози од 5 до 30 mg добиен е просечен однос на концентрацијата на цереброспиналната течност/серум од 0,52. Волуменот на дистрибуција е околу 10 l/kg. Околу 45% мемантин се врзува за плазматските протеини.

Биотрансформација

Кај човекот, околу 80% од циркулирачкиот мемантин се наоѓа во основна форма. Главни метаболити кај човекот се N-3,5-диметил-глудантан, изомерната мешавина на 4- и 6-хидроски-мемантин, и 1-нитрозо-3,5-диметил-адаматан. Ни еден од овие метаболити не покажува NMDA-антагонистична активност. *In vitro* не е откриен метаболизам кој го катализираат ензимите цитохром P 450.

Во едно испитување со употреба на орално даден ^{14}C -мемантин, просечно 84% од дозата е детектирана во тек на 20 дена, а повеќе од 99% е излачено преку бубрежите.

Елиминација

Мемантин се елиминира на моноекспоненцијален начин со терминално полувреме на елиминација ($t_{1/2}$) од 60 до 100 часа. Кај доброволци со



нормална функција на бубрезите, вкупниот клиренс (Cl_{tot}) изнесува 170 ml/min./1,73 m², и дел од вкупниот ренален клиренс се постигнува со тубуларна секреција.

Процесите на кои мемантин подлегува во бубрезите вклучуваат и тубуларна реапсорпција, која веројатно ја посредуваат катјонски транспортни протеини. Брзината на елиминација на мемантинот преку бубрезите може да биде намалена за фактор 7 до 9 во услови на алкална урина (видете го делот 4.4). Алкализацијата на урината може да е последица од драстични промени во исхраната, на пример преоѓање од исхрана со премногу месо на вегетаријанска исхрана, или од масивна ингестија на алкализирачки гастрични пуфери.

Линеарност

Испитувања кај доброволци покажаа линеарна фармакокинетика во опсег на дозата од 10 до 40 mg.

Фармакокинетски/фармакодинамски однос

При доза мемантин од 20 mg на ден, концентрацијата во цереброспиналната течност одговара на k_i -вредноста (k_i = константа на инхибиција) на мемантинот, што изнесува 0,5 μ mol во хуманиот фронтален кортекс

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Во краткотрајни испитувања на стаорци, мемантинот како и другите NMDA-антагонисти предизвикува невронска вакуолизација и некроза (*Olney* лезии) единствено по земање дози кои доведуваат до многу високи максимални концентрации во серумот. На вакуолизацијата и на некрозата им претходе атаксија и други предклинички знаци.

Клиничката значајност на овие наоди не е позната бидејќи овие ефекти не се забележани во долготрајни испитувања кај глодари и кај други видови неглодари.

Неконзистентно, констатирани се промени на очите во испитувања на токсичност на повторена доза кај глодари и кај кучиња, но не и кај мајмуни.

Специфичните офталмоскопски испитувања во клинички студии со мемантин не покажале какви било промени на очите.

Кај глодари е забележана фосфолипидоза во белодробните макрофаги, поради акумулација на мемантин во лизозомите. Овој ефект е познат и за други лекови со катјонски амфифилни особини. Може да постои поврзаност помеѓу оваа акумулација и вакуолизацијата во белите дробови. Ефектот е запазен само при високи дози кај глодари. Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

Тестирањето на мемантинот во стандардни проби не открило генотоксичност. Во испитувањата во тек на целиот животен век на глупци и на стаорци не се најдени докази за канцероген потенцијал. Мемантинот не бил тератоген кај стаорци ни кај зајаци, дури и при токсични дози за женките не покажал несакани дејства на фертилитетот.



Кај стаорци било забележано намалување на развојот на плодот при нивоа на изложеност кои се идентични или незначително повисоки од хуманата изложеност.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Филм-обложени таблети од 10 mg

Јадро на таблетата:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза,
Колоидна безводна, силика
Магнезиум стеарат

Обвивка на таблетата:

Хипромелоза (E464)
Лактоза монохидрат
Макрогол
Триацетин
Титаниум диоксид (E171)

Филм-обложени таблети од 20 mg

Јадро на таблетата:

Лактоза монохидрат
Натриум пченкарен гликолат (тип А)
Микрокристална целулоза,
Колоидна безводна, силика
Магнезиум стеарат

Обвивка на таблетата:

Поливинил алкохол
Макрогол
Титаниум диоксид (E171)
Железен оксид црвен (E172)
Железен оксид жолт (E172)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

Филм-обложени таблети од 10 mg:

4 години

Филм-обложени таблети од 20 mg:

2 години

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Нема посебни упатства за чување.

Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Филм-обложените таблети од 10 mg и 20mg се спакувани во блистер пакување со 28 таблети/кутија.



6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Целокупната неискористена количина од лекот или отпадниот материјал по неговата употреба треба да се отстранат во склад со важечките прописи.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

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

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Алзинекс 10 mg, 28 филм-обложени таблети:

Алзинекс 20 mg, 28 филм-обложени таблети:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

28.03.2014

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2018 година



