

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alzepil 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg donepezilijevega klorida (v obliki monohidrata), kar ustreza 4,56 mg donepezila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Alzepil 5 mg filmsko obložene tablete: bele ali skoraj bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete brez vonja ali skoraj brez vonja, s stilizirano oznako E 381 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alzepil je indicirano za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši

Zdravljenje začnite z odmerkom 5 mg donepezilijevega klorida enkrat na dan. Bolnik mora zdravilo zaužiti zvečer, tik preden gre spat. Odmerek 5 mg na dan je treba vzdrževati vsaj en mesec, da lahko ovrednotite najzgodnejše klinične odzive na zdravljenje in da se vzpostavi ravnotežna koncentracija donepezila. Po enomesečnem kliničnem ovrednotenju zdravljenja z odmerkom 5 mg na dan lahko odmerek zdravila Alzepil povečate na 10 mg enkrat na dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 10 mg. Odmerkov, večjih od 10 mg na dan, v kliničnih študijah niso proučevali.

Če odmerka v praksi ne morete doseči s to jakostjo zdravila, je na voljo druga jakost.

Način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem Alzheimerjeve demence. Bolezen mora biti diagnosticirana v skladu s sprejetimi smernicami (npr. DSM-IV, MKB-10). Zdravljenje z donepezilom lahko začnete le, če ima bolnik skrbnika, ki bo redno spremljal bolnikovo jemanje zdravila. Vzdrževalno zdravljenje nadaljujete vse dokler je terapevtsko koristno za bolnika, zato morate klinično korist donepezila redno ocenjevati. Če ni več dokazov o terapevtskem učinku, razmislite o ukinitvi. Individualnega odziva na donepezil ni mogoče predvideti.

Po prenehanju zdravljenja je opazno postopno izginjanje koristnih učinkov Alzepila. Ob nenadni prekinitvi jemanja ne opazamo povratnega učinka.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Bolnikom z okvaro ledvic lahko predpisujete podoben režim odmerjanja, saj ta bolezen ne vpliva na očistek donepezilijevega klorida.

Zaradi možnega povečanja izpostavljenosti pri blagi do zmerni okvari jeter (glejte poglavje 5.2), je treba odmerek povečevati v skladu z individualnim prenašanjem. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Pediatrična populacija

Zdravila Alzepil ni priporočljivo uporabljati pri otrocih.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Alzepil je kontraindicirano pri bolnikih s preobčutljivostjo za donepezilijev klorid, derivate piperidina ali katerokoli pomožno snov v zdravilu, ki jih navaja sekcija 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitosti donepezila pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco, drugimi vrstami demence in drugimi vrstami motenj spomina (na primer starostnim kognitivnim popuščanjem) še niso dokazali.

Anestezija

Zdravilo Alzepil lahko kot inhibitor holin-esteraze čezmerno poveča sukcinilholinsko relaksacijo mišic med anestezijo.

Bolezni srca in ožilja

Inhibitorji holin-esteraze imajo lahko zaradi svojega farmakološkega delovanja vagotonične učinke na srčno frekvenco (povzročijo na primer bradikardijo). Na takšno možnost morate biti zlasti pozorni pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja, kot sta sinoatrialni ali atrioventrikularni blok.

Poročali so o primerih sinkope in konvulzij. Pri diagnostični obravnavi tovrstnih bolnikov morate upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz.

Bolezni prebavil

Bolnike s povečanim tveganjem za nastajanje razjed, na primer z anamnezo ulkusne bolezni ali bolnike, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila, je treba nadzirati glede simptomov. Vendar klinične raziskave z donepezilom v primerjavi s placebom niso pokazale večje incidence peptičnih razjed ali gastrointestinalnih krvavitev.

Bolezni sečil

Holinomimetiki lahko ovirajo odtekanje seča iz mehurja, vendar v kliničnih študijah z donepezilom tega niso opažali.

Bolezni živčevja

Domnevajo, da imajo holinomimetiki določen potencial za povzročanje generaliziranih konvulzij, vendar so lahko konvulzivni napadi tudi izraz Alzheimerjeve bolezni.

Holinomimetiki lahko poslabšajo ali izzovejo ekstrapiramidne simptome.

Neuroleptični maligni sindrom (NMS): NMS je stanje, ki lahko ogrozi življenje in za katerega so značilni zvišana telesna temperatura, mišična togost, nestabilnost avtonomnega živčevja, spremenjeno stanje zavesti in zvišana količina serumske kreatin fosfokinaze; dodatni znaki lahko vključujejo mioglobinurijo (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved.

Poročajo, da se NMS v povezavi z donepezilom pojavijo zelo redko, zlasti pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi druge antipsihotike.

Če se pri bolniku razvijejo znaki in simptomi, ki nakazujejo NMS, ali predstavljajo nepojasnjeno visoko telesno temperaturo brez dodatne klinične manifestacije NMS, je potrebno zdravljenje prekiniti.

Pljučne bolezni

Bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je treba inhibitorje holin-esteraze zaradi holinomimetičnega delovanja predpisovati previdno.

Izogibajte se sočasnemu predpisovanju donepezilijevega klorida z drugimi inhibitorji acetilholin-esteraze in agonisti ali antagonistami holinergičnega sistema.

Bolniki s hudo okvaro jeter

Za bolnike s hudo okvaro jeter ni podatkov.

Umrljivost v kliničnih preskušanjih pri vaskularni demenci

Izvedli so tri 6-mesečne klinične študije pri osebah, ki so izpolnjevale merila Narodnega inštituta za nevrološke motnje in možgansko kap ter Mednarodnega združenja za raziskave in izobraževanje v nevrologiji (NINDS-AIREN) za verjetno ali možno vaskularno demenco (VaD). Merila NINDS-AIREN so zasnovana tako, da odkrivajo bolnike, pri katerih je do demence prišlo zgolj iz žilnih vzrokov in izključujejo bolnike z diagnozo Alzheimerjeve bolezni.

V prvi študiji je bila umrljivost 2/198 (1 %) ob 5 mg odmerku donepezilijevega klorida, 5/206 (2,4 %) ob 10 mg odmerku donepezilijevega klorida in 7/199 (3,5 %) ob placebu. V drugi študiji je bila umrljivost 4/208 (1,9 %) ob 5 mg odmerku donepezilijevega klorida 3/215 (1,4 %) ob 10 mg odmerku donepezilijevega klorida in 1/193 (0,5 %) ob placebu. V tretji študiji so opazili umrljivost 11/648 (1,7 %) ob 5 mg odmerku donepezilijevega klorida in 0/326 (0 %) ob placebu.

V treh študijah VaD skupaj je bila skupna stopnja umrljivosti v skupini donepezilijevega klorida (1,7 %) številčno večja kot v skupini placeba (1,1 %), vendar razlika ni bila statističnoznačilna. Kot kaže, je večina smrtnih primerov pri bolnikih, ki so jemali donepezilijev klorid ali placebo, posledica različnih žilnih vzrokov, kar je pri tovrstnih starejših bolnikih z že obstoječo žilno boleznijo pričakovano. Analiza vseh resnih žilnih dogodkov s smrtnim izidom ali brez njega ni pokazala razlik v pojavnosti med bolniki, ki so jemali donepezilijev klorid in bolniki, ki so jemali placebo.

Ko so kumulativno zajeli študije Alzheimerjeve bolezni (n = 4146), in ko so te študije kumulativno zajeli še z drugimi študijami vaskularne demence (n = 6888), je umrljivost v skupini s placebom številčno preseгла umrljivost v skupinah z donepezilijevem kloridom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki ne zavirajo presnove teofilina, varfarina, cimetidina ali digoksina pri ljudeh. Sočasna uporaba digoksina ali cimetidina ne vpliva na presnovo donepezila. Študije *in vitro* so pokazale, da pri presnovi donepezila sodelujeta izoenzima citokroma P450 - 3A4 in v manjši meri 2D6. V študijah medsebojnega delovanja *in vitro* sta ketokonazol in kinidin, zaviralca encimov citokroma P450 3A4 oziroma 2D6, zavirala presnovo donepezila. Ti zdravili in drugi zaviralci P450 3A4, na primer itrakonazol in eritromicin, kot tudi zaviralci P450 2D6, na primer fluoksetin, torej lahko zavirajo presnovo donepezila. V študiji pri zdravih prostovoljcih je ketokonazol povečal povprečno koncentracijo donepezila za približno 30 %.

Induktorji encimov, kot so rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol, lahko zmanjšajo koncentracijo donepezila. Ker stopnja inhibicijskega oz. indukcijskega učinka ni znana, je treba takšne kombinacije zdravil uporabljati previdno.

Donepezilijev klorid lahko medsebojno deluje z zdravili, ki delujejo antiholinergično. Lahko tudi deluje sinergistično, če ga sočasno predpisujete z zdravili, kot so sukcinilholin, drugi živčnomišični blokatorji, holinergični agonisti ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ki vplivajo na srčno prevajanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi donepezila pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka, opažali pa so perinatalno in postnatalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Alzepil ne smete predpisovati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri podganah se donepezil se izloča v mleko. Ni znano, če se donepezil izloča v materino mleko tudi pri ljudeh; raziskav pri doječih ženskah ni bilo. Zato bolnice, ki jemljejo donepezil, ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Alzepil ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Demenca lahko zmanjša sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Poleg tega lahko donepezil povzroča utrujenost, omotico in mišične krče, predvsem na začetku zdravljenja ali po povečevanju odmerka.

Lečeči zdravnik mora redno ocenjevati, če bolniki, ki jemljejo donepezil, lahko še naprej vozijo in upravljajo z zapletenimi stroji.

4.8 Neželene učinki

Najpogostnejši neželeni učinki so driska, mišični krči, utrujenost, navzea, bruhanje in nespečnost. Poročajo tudi o omotici, glavobolu, bolečini, nezgodah in prehladu. Pri večini bolnikov ti učinki izginejo, ne da bi morali prekiniti zdravljenje.

V preglednici so po organskih sistemih in pogostnosti naštetih neželeni učinki, o katerih so poročali več kot le pri posameznih primerih bolnikov.

Po pogostnosti so opredeljeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni		prehlad			
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija			
Psihiatrične motnje		halucinacije** agitacija** agresivno vedenje**			
Bolezni živčevja		sinkopa* omotica nespečnost	konvulzije*	ekstrapiramidni simptomi	Nevroleptični maligni sindrom
Srčne bolezni			bradikardija	sinoatrialni blok atrioventrikularni blok	

Bolezni prebavil	diareja navzea	bruhanje trebušne motnje	gastrointestinalna krvavitev razjede na želodcu ali dvanajstniku		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				nepravilno delovanje jeter, vključno s hepatitisom***	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj srbenje			
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči			
Bolezni sečil		urinska inkontinenca			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	glavobol	utrujenost bolečine			
Preiskave			majhno povečanje koncentracije mišične kreatin- kinaze v serumu		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		nezgode			

* Pri diagnostični obravnavi bolnikov s sinkopami ali konvulzijami morate upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz (glejte poglavje 4.4).

** Halucinacije, vznemirjenost in agresivno vedenje so izginili po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

*** V primerih nepojasnjene nepravilnega delovanja jeter razmislite o prekinitvi uporabe zdravila Alzepil.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ocenjeni mediani smrtni odmerek donepezilijevega klorida po zaužitju enega peroralnega odmerka pri miših je 45 mg/kg, pri podganah pa 32 mg/kg, kar je približno 225-kratni oziroma 160-kratni največji priporočeni odmerek za človeka, ki znaša 10 mg na dan. Pri živalih so opazili od odmerka odvisne znake holinergične stimulacije, ki so zajemali zmanjšanje spontanega gibanja, ležanje na trebuhu, opotekajočo hojo, solzenje, klonične konvulzije, depresijo dihanja, slinjenje, miozo, fascikulacijo in znižano temperaturo telesne površine.

Preveliko odmerjanje inhibitorjev holin-esteraze lahko povzroči holinergično krizo, za katero so značilni huda navzea, bruhanje, slinjenje, znojenje, bradikardija, hipotenzija, depresija dihanja, kolaps in konvulzije. Možna je napredujoča mišična šibkost, ki lahko povzroči smrt, če zajame dihalne mišice.

Kot pri vsakemu prevelikemu odmerjanju uvedite splošne podporne ukrepe. Kot antidot pri prevelikem odmerjanju zdravila Alzepil je mogoče uporabiti terciarne antiholinergike, na primer atropin. Priporočljiva je intravenska uporaba atropinijevega sulfata, ki ga titrirate na učinek: začetni odmerek je 1 mg do 2 mg i.v., poznejše odmerke pa je treba določiti glede na klinični odziv. Pri drugih holinomimetikih so opazili atipične odzive krvnega tlaka in srčne frekvence, ko so jih bolniki jemali sočasno s kvaternarnimi antiholinergiki, kot je glikopirolat. Ni znano ali je mogoče donepezilijev klorid oziroma njegove presnovke odstraniti z dializo (hemodializo, peritonealno dializo ali hemofiltracijo).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje demence, antiholinesteraze; oznaka ATC: N06DA02.

Mehanizem delovanja

Donepezilijev klorid je specifičen in reverzibilen zaviralec acetilholinesteraze, prevladujoče holinesteraze v možganih. *In vitro* donepezilijev klorid več kot 1000-krat močneje inhibira ta encim kot butirilholinesterazo, encim, ki je prisoten predvsem zunaj centralnega živčevja.

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih študijah, je uporaba enkratnih dnevnih odmerkov 5 mg ali 10 mg donepezilijevega klorida v ravnotežnem stanju povzročila inhibicijo acetilholinesteraze (merjene v membranah eritrocitov) za 63,6 % (5 mg) oziroma 77,3 % (10 mg), merjeno po zaužitju odmerka. Dokazali so, da zaviranje acetilholin-esteraze z donepezilijevim kloridom v eritrocitih korelira s spremembami po ADAS-Cog, občutljivi lestvici za preiskavo izbranih vidikov kognicije. Možnost, da bi donepezilijev klorid spremenil potek osnovne nevropatologije, niso raziskovali. Zato ne moremo domnevati, da donepezilijev klorid vpliva na napredovanje bolezni.

Učinkovitost zdravljenja z donepezilom so raziskali v štirih s placebom nadzorovanih raziskavah, od katerih sta bili dve 6-mesečni in dve enoletni.

V 6-mesečni klinični študiji so učinkovitost donepezila analizirali po zaključku zdravljenja glede na tri merila: podlestvico ADAS-Cog (merilo kognitivne sposobnosti), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* - zdravnikov vtis o spremembah na podlagi pogovora in po opisu negovalca (merilo celotnega funkcioniranja) in *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale* - lestvica aktivnosti v vsakodnevnem življenju, ki je podlestvica klinične lestvice za ocenjevanje demence (merilo sposobnosti delovanja v skupnosti, doma, pri konjičkih in osebni negi).

Za bolnike, ki so izpolnili spodaj naštet merila, je veljalo, da so se odzvali na zdravljenje. Odziv = izboljšanje po ADAS-Cog za vsaj 4 točke, brez poslabšanja po CIBIC in brez poslabšanja aktivnosti vsakodnevnega življenja Klinične lestvice za ocenjevanje demence

	Odziv (%)	
	Vključena populacija (<i>Intent to treat population</i>) (n = 365)	Ocenjena populacija (n = 352)
placebo	10 %	10 %
skupina s 5 mg donepezilijevega klorida	18 %*	18 %*
skupina z 10 mg donepezilijevega klorida	21 %*	22 %**

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

Donepezilijev klorid je povzročil od odmerka odvisno statistično značilno povečanje odstotka bolnikov, za katere so ocenili, da so se odzvali na zdravljenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Največje koncentracije v plazmi so dosežene približno 3 do 4 ure po peroralnem jemanju. Koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Končni dispozicijski razpolovni čas je približno 70 ur. Z večkratnim odmerjanjem po enkrat na dan se postopoma približamo stanju dinamičnega ravnovesja. Približno stanje dinamičnega ravnovesja dosežemo po 3 tednih zdravljenja. Ko stanje dinamičnega ravnovesja dosežemo, se koncentracija donepezilijevega klorida in s tem povezana farmakodinamična dejavnost čez dan le malo spreminjata. Hrana ne vpliva na absorpcijo donepezilijevega klorida.

Porazdelitev

Vezava donepezilijevega klorida na beljakovine človeške plazme znaša približno 95-%. Ni znano, kakšna je vezava aktivnega presnovka 6-O-desmetildonepezila na plazemske beljakovine. Porazdelitve donepezilijevega klorida v različnih tkivih v telesu še niso dokončno raziskali. Pri zdravih moških prostovoljcih je 240 ur po uporabi enkratnega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s ^{14}C , ostalo neizločenega približno 28 % označevalca. To kaže, da lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki ostanejo v telesu več kot 10 dni.

Biotransformacija/Izločanje

Donepezilijev klorid se v urinu izloča tako nespremenjen kot v obliki številnih presnovkov, ki nastanejo s posredovanjem sistema citokroma P450 in vseh še niso identificirali. Po jemanju enkratnega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s ^{14}C , je bila radioaktivnost v plazmi, izražena kot odstotek uporabljenega odmerka, prisotna predvsem kot nespremenjeni donepezilijev klorid (30 %), 6-O-desmetildonepezil (11 %; edini presnovek, ki je aktiven podobno kot donepezilijev klorid), donepezil-cis-N-oksidi (9 %), 5-O-desmetildonepezil (7 %) in glukuronidni konjugat 5-O-desmetildonepezila (3 %). Približno 57 % celokupne aplicirane radioaktivnosti zasledimo v urinu (17 % v obliki nespremenjenega donepezila) in 14,5 % v blatu, kar kaže, da sta biotransformacija in izločanje z urinom glavni poti izločanja. Ni dokazov o enterohepatični recirkulaciji donepezilijevega klorida in/ali kateregakoli presnovka.

Koncentracija donepezila v plazmi se zmanjšuje z razpolovnim časom približno 70 ur.

Spol, rasa in anamneza kajenja nimajo klinično pomembnega vpliva na koncentracijo donepezilijevega klorida v plazmi. Farmakokinetike donepezila pri zdravih starostnikih ali bolnikih z Alzheimerjevo demenco ali vaskularno demenco niso formalno proučevali, vendar se je povprečna koncentracija v plazmi pri bolnikih močno skladala s tisto pri zdravih mladih prostovoljcih.

Bolniki z blago do zmerno okvaro jeter imajo povečano koncentracijo donepezila v stanju dinamičnega ravnovesja: povprečna AUC je bila povečana za 48 % in povprečna C_{max} za 39 % (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Obširna testiranja na poskusnih živalih so pokazale, da ima ta spojina le malo drugih učinkov razen zelenih farmakoloških učinkov, ki se skladajo z njenim holinergičnim stimulacijskim delovanjem (glejte poglavje 4.9). Donepezil ni bil mutagen v mutacijskih preizkusih z bakterijskimi celicami in celicami sesalcev. *In vitro* so opazili nekaj klastogenih učinkov pri koncentracijah, ki so bile očitno toksične za celice in so presegle več kot 3000-kratno plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja. V mišjem mikrojedrnem modelu *in vivo* niso opazili klastogenih ali drugih genotoksičnih

učinkov. V dolgotrajnih študijah karcinogenosti pri podganah in miših niso ugotovili znakov onkogenega potenciala.

Donepezilijev klorid nima učinkov na plodnost podgan. Pri podganah ali kuncih ni bil teratogen, imel pa je blag vpliv na mrtvoskotenost in zgodnje preživetje mladičev, ko so brejim podganam dajali 50-kratni človeški odmerek (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

mikrokristalna celuloza (E460),
delno substituirana hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

Opadry Y-1-7000 beli: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

28 ali 56 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih iz OPA/Al/PVC//aluminija ali PVC/PVdC//aluminija v kartonasti škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budimpešta
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1913/09
5363-I-1914/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja: 10.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.01.2013