

OLANZAPIN/ОЛАНЗАПИН

olanzapine
филм-обложени таблети

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

OLANZAPIN/ОЛАНЗАПИН

olanzapine

ATC N05A H03

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Филм-обложени таблети 5 mg; 10 mg

Состав:

1 филм-обложена таблета содржи 5 mg оланзапин, помошни супстанции.

1 филм-обложена таблета содржи 10 mg оланзапин, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Возрасни

Оланзапинот се користи за лекување на шизофренија.

Оланзапин е ефикасен во одржување на клиничкото подобрување кое е добиено при подолготрајна терапија кај пациенти кои покажале одговор кон почетната терапија.

Оланзапин е индициран за третман на умерени до тешки епизоди на манија. Кај пациенти кај кои терапијата со оланзапин имала ефект врз маничните епизоди, оланзапинот е индициран за превенција на повторна појава на биполарното нарушување (видете 5.1).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Возрасни:

Шизофренија: Препорачана почетна доза е 10 mg оланзапин, применета еднаш на ден.

Манични епизоди: Почетната доза е 15 mg како поединечна дневна доза (кога се користи како монотерапија) или 10 mg дневно при комбинирана терапија (видете точка 5.1).

Превенција на повторна појава на биполарно нарушување: Препорачана почетна доза е 10 mg оланзапин, применета еднаш дневно. Доколку пациентот прима оланзапин поради манична епизода, третманот треба да продолжи со истата доза за да се спречи релапс на болеста. Ако сепак се јави нова манична, мешана или депресивна епизода, терапијата со оланзапин треба да продолжи, (дозата да се титрира по потреба), со суплементарна терапија за третман на симптомите на расположението, доколку е клинички индицирано.

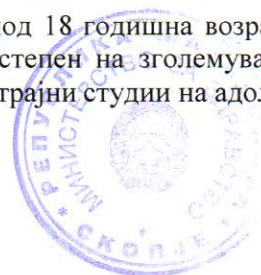
При третман на шизофренија, манични епизоди, и превенција на повторна појава на биполарно нарушување, дневната доза може постепено да се прилагодува во зависност од индивидуалниот клинички статус, во дози од 5 до 20 mg на ден.

Зголемување на дозата повеќе од препорачаната почетна доза се препорачува само по повторна клиничка проценка на состојбата на пациентот и генерално треба да се изведува во временски интервали не пократки од 24 часа.

Оланзапин може да се зема без оглед на храната, бидејќи исхраната нема никакво влијание врз апсорпцијата на оланзапинот. Дозата треба постепено да се намалува кога пациентот треба да ја прекине терапијата со оланзапин.

Педијатриска популација:

Не се препорачува употреба на оланзапин кај деца и адолесценти под 18 годишна возраст бидејќи нема доволно податоци за неговата безбедност и ефикасност. Повисок степен на зголемување на телесната тежина, алтерации во мастите и пролактинот се забележани во краткотрајни студии на адолесценти отколку во студиите на возрасни пациенти (види дел 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).



Постари пациенти:

Не е неопходно да се започне лечењето со пониски дози (5 mg/ден), но треба да се земе во предвид кај пациенти кои имаат 65 години или постари, доколку клиничката состојба на пациентот тоа го бара (видете 4.4).

Пациенти со ренална и/или хепатална инсуфициенција:

Кај пациенти со оштетена функција на хепар и/или бубрези, треба да се применуваат пониски почетни дози. Во случај на умерена хепатална инсуфициенција (цироза, Child - Pugh класа А или Б), почетната доза треба да биде 5 mg и да се покачува само со голема претпазливост.

Пол

Почетната доза и дозниот режим не треба да се менуваат за пациенти од женски пол во однос на пациентите од машкиот пол.

Пушачи

Почетната доза и дозниот режим не треба да се менуваат за пациенти кои не се пушачи во однос на пушачите.

Само доколку постојат повеќе фактори кои можат да го забават метаболизмот (женски пол, постари пациенти, непушачи) треба да се разгледа примена на пониска почетна доза. Дозата, доколку е индицирано, треба да се покачува со голема претпазливост кај овие пациенти.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност кон активната супстанца на лекот или кон некоја од помошните супстанции.

Пациенти со познат ризик од глауком (затворен-агол).

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

По започнување со антипсихотична терапија, може да поминат неколку недели додека да се јави подобрување на состојбата на пациентот. За време на овој период пациентот треба почесто да се контролира.

Психози поврзани со деменција и/или пореметување во однесувањето

Оланзапинот не е одобрен за терапија на психоза асоцирана со деменција и/или пореметување во однесувањето, и не се препорачува за употреба кај оваа група на пациенти, бидејќи кај овие пациенти постои зголемување на mortalitetот, и ризик од цереброваскуларен инсулт.

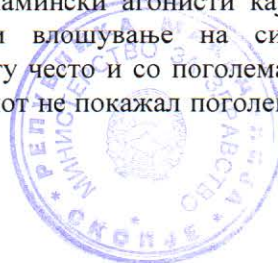
Во плацебо-контролирани клинички студии (во траење од 6-12 недели) на повозрасни пациенти (средна возраст 78 години) со психоза поврзана со деменција и /или пореметување во однесувањето, утврдена е двапати поголема честота на смртност кај пациентите третирани со оланзапин во однос на оние третирани со плацебо (3,5% наспроти 1,5%). Повисоката смртност не е поврзана со дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) ниту со времетраењето на третманот. Предиспонирачки ризик фактори кои го зголемуваат mortalitetот вклучуваат: возраст над 65 години, дисфагија, седација, малнутриција и дехидратација, белодробни заболувања (пр. пневмонија со или без аспирација) или коадминистрација со бензодиазепини.

Сепак, повисока смртност е забележана во групата која примала оланзапин, во однос на плацебо групата, без оглед на овие ризик фактори.

Во истите клинички студии, цереброваскуларни несакани ефекти (мозочен удар, минлив исхемичен напад), вклучувајќи и смртни случаи, биле пријавени. Инциденцата на цереброваскуларни инсулти е три пати поголема во групата третирана со оланзапин во однос на плацебо контролираната група (1.3% наспроти 0,4%). Кај сите оланзапин- и плацебо- третирани пациенти кај кои се јавиле кардиоваскуларни инсулти имале некој од ризик факторите. Возраст над 75 години и васкуларно/мешани типови на деменција биле идентифицирани како ризик фактори за цереброваскуларни несакани ефекти поврзани со терапија со оланзапин. Ефикасноста на оланзапинот не била испитувана во овие студии.

Паркинсонова болест

Употребата на оланзапин кај психози поврзани со употреба на допамински агонисти кај пациенти со Паркинсонова болест не се препорачува. Во клинички студии вложување на симптомите на Паркинсоновата болест и појава на халуцинации биле пријавени многу често и со поголема фреквенција отколку кај пациентите кои примале плацебо (видете 4.8), и оланзапинот не покажал поголема ефикасност од плацебото во третманот на психотичните симптоми.



Во овие испитувања, пациентите најнапред треба да бидат стабилни на најниската ефективна доза на анти-паркинсонови лекови (допамин агонист) и да останат на истата анти-паркинсонова терапија и дози во текот на студијата. Терапијата со оланзапин започнува со доза од 2,5 mg / ден и се титрира до максимум 15 mg / ден врз основа на проценката на испитувачот.

Невролептичен Малигнен Синдром

Невролептичен малигнен синдром е потенцијално животнo-загрозувачка состојба поврзана со антипсихотичните лекови. Пријавени се ретки случаи на невролептичен малигнен синдром поврзани со употреба на оланзапин. Клинички манифестации на невролептичниот малигнен синдром се: хиперпирексија, мускулен ригидитет, нарушен ментален статус и манифестација на нестабилност на автономниот нервен систем (неправилен пулс или крвен притисок, тахикардија, дијафореза и кардијална дисритмија). Додатни знаци на невролептичен малигнен синдром можат да бидат: покачена креатин фосфокиназа, миоглобинурија, (рабдомиолиза) и акутно ренално слабост. Ако кај пациентот се јават знаци и симптоми кои индицираат невролептичен малигнен синдром, или присуство на необјаслива висока температура без дополнителни клинички манифестации за невролептичен малигнен синдром, потребно е да се прекине терапијата со било каков антипсихотичен лек, вклучувајќи го и оланзапинот.

Хипергликемија и дијабетес

Хипергликемија и/или развој или егзацербација на дијабетес кој може да е придружен со кетоацидоза или кома се јавува многу ретко, вклучувајќи и неколку смртни случаи (видете 4.8). Во некои случаи, предходно зголемување на телесната тежина било пријавено, што може да биде предиспонирачки фактор.

Соодветно клиничко мониторирање се советува во согласност со соодветните водичи за антипсихотични лекови, на пример, мерење на глукоза во крвта на почетокот, 12 недели по започнувањето на третман со оланзапин и потоа еднаш годишно.

Исто така треба да се бараат знаци и симптоми за хипергликемија (како што се полидипсија, полиурија, полифагија, и слабост) кај сите пациенти кои примаат антипсихотици (вклучувајќи го тука и оланзапин). Редовно треба да се контролира и телесната тежина кај овие пациенти.

Пациентите третирани со било кои антипсихотични лекови, вклучувајќи оланзапин, треба да се мониторираат за знаци и симптоми на хипергликемија (како што се полидипсија, полиурија, полифагија, и слабост) и пациентите со дијабетес мелитус или со ризик фактори за дијабетес мелитус треба да се следат редовно поради влошување на контролата на глукозата. Тежината треба да се следи редовно, на пример, на почетокот, 4, 8 и 12 недели по започнувањето на третманот со оланзапин и потоа квартално.

Промени на нивото на масти во крвта

Несакани промени во нивото на мастите кај пациенти третирани со оланзапин се забележани во плацебо контролирани студии (видете 4.8). Ваквите алтерации треба да бидат соодветно третирани, особено кај пациенти со дислипидемија, и кај пациенти со ризик фактори за развој на пореметувања на мастите. Кај сите пациенти кои се на терапија со било кои антипсихотици, вклучувајќи и оланзапин, мастите треба да бидат редовно контролирани во согласност со соодветни водичи за антипсихотични лекови, и тоа, на пример на почетокот, 12 недели по започнувањето на третман со оланзапин и потоа на секои 5 години.

Антихолинергична активност

Иако оланзапин покажува антихолинергична активност *ин витро*, искуството во текот на клиничките испитувања открива ниска инциденца на слични настани. Сепак, иако клиничкото искуство со оланзапин кај пациенти со придружна болест е ограничено, претпазливост се препорачува кога се препишува кај пациенти со хипертрофија на простата, или паралитичен илеус и слични состојби.

Хепатална функција

Обично се забележува минлив, асимптоматски пораст на вредностите на црнодробните трансаминази (ALT, AST), особено на почетокот на примената на оланзапин. Претпазливост е потребна кај пациенти со зголемени вредности на AST и/или ALT, кај пациенти со знаци и симптоми на оштетување на црниот дроб, кај пациенти со веќе присутни состојби кои се поврзани со ограничена хепатална функциска резерва и кај пациенти лекувани со потенцијално хепатотоксични лекови. Во случај кога е поставена дијагноза на хепатит (вклучувајќи хепатоцелуларна, холестатска или комбинирана повреда на црниот дроб), примената на оланзапин треба да се прекине.



Handwritten signature and the number 3.

Неутропенија

Претпазливост е потребна кај пациенти со мал број леукоцити и/или неутрофили, кај пациенти кои веќе земаат лекови што можат да предизвикаат неутропенија, кај пациенти кои во анамнезата веќе имаат податок за супресија/токсичност на коскената срцевина предизвикана од лекови, кај пациенти со супресија на коскената срцевина предизвикана од придружна болест, радијациска терапија или хемотерапија, како и кај пациенти со хиперозинофилни состојби или со миелопролиферативна болест. Неутропенија често е забележана при истовремена примена на оланзапин и валпроат (види поглавје 4.8).

Прекин на терапијата

При нагло прекинување на терапијата со оланзапин можат многу ретко ($<0.01\%$) да се јават препотување, инсомнија, трмор, анксиозност, наузеја или повраќање.

QT интервал

При клиничките испитувања, клинички значајни продолжувања на QTc (Fridericia QT корекција [QTcF] ≥ 500 милисекунди било кога после основните вредности кај пациенти со основна вредност QTcF <500 милисекунди) беа поретки (0.1% до 1%) кај пациенти лекувани со оланзапин, без значителни разлики во појавување на пропратни срцеви компликации во споредба со плацебо. Но, како и кај другите антипсихотици, претпазливост е потребна при препишување на оланзапинот истовремено со лекови за кои се знае дека го продолжуваат QTc-интервалот, особено кај постари лица, кај пациенти со конгенитален долг QT-синдром, конгестивно затајување на срцето, срцева хипертрофија, хипокалиемија или хипомагнезмија.

Тромбоемболизам

Поврзаност на третманот со оланзапин и венски тромбоемболизам (ВТЕ) е ретко пријавена ($\geq 0.1\%$ и $<1\%$). Не е утврдена причинско-последична врска помеѓу појавата на венски тромбоемболизам и третманот со оланзапин. Сепак, бидејќи кај пациентите со шизофренија често се присутни стекнати фактори на ризик за венска тромбоемболија, сите можни фактори на ризик на ВТЕ на пример, имобилизација на пациентите, потребно е да се идентификуваат и да се превземат превентивни мерки.

ЦНС активност

Потребна е претпазливост при истовремена употреба на оланзапин со други лекови кои делуваат на ЦНС, како и алкохол. Како што покажува *ин витро* допаминскиот антагонизам, оланзапин може да ги антагонизира ефектите на директните и индиректните допамински агонисти.

Конвулзивни напади

Оланзапинот треба да се дава со внимателност на пациенти каде анамнестичките податоци укажуваат на постоење на конвулзивни напади или ако кај нив има ризик фактори кои го намалуваат прагот за појава на конвулзии. Ретко е пријавена појава на конвулзии кај пациенти на терапија со оланзапин. Кај повеќето случаи е забележано постоење на некој ризик фактор.

Тардивна дискинезија

Во клинички студии во траење од една година или помалку, оланзапин бил поврзан со статистички сигнификантна пониска инциденца на појава на дискинезија за која е потребен ургентен третман.

Сепак, ризикот од тардивна дискинезија се зголемува при долготрајна терапија со оланзапин, и поради тоа доколку се појават знаци или симптоми на тардивна дискинезија, треба да се земе во предвид намалување на дозата на оланзапин.

Симптомите за тардивна дискинезија може привремено да се влошат или да се зголемат по прекин на терапијата.

Постурална хипотензија

За време на клиничките испитувања кај постари лица, ретко е забележана постурална хипотензија при примена на оланзапин. Како и кај другите антипсихотици, се препорачува периодично мерење на крвниот притисок кај пациенти постари од 65 години.

Ненадејно затајување на срцето

Во постмаркетиншките извештаи за оланзапин, забележани се случаи на ненадејно затајување на срцето кај пациенти кои земале оланзапин. Во ретроспективна опсервационална кохортна студија, ризикот од предвиден срцев застој е два пати повисок кај пациентите кои земале оланзапин, отколку кај пациенти кои не примаат антипсихотици.



4

Педијатриска популација

Оланзапинот не е индициран за терапија кај деца и адолесценти. Во студиите изведени кај деца на возраст од 13 до 17 години е утврдена појава на различни несакани ефекти како што се покачување на телесната тежина, промена во метаболичките параметри и покачување на пролактинот. Долготрајни студии не се изведени, и безбедноста и ефикасноста на оланзапинот кај деца не е утврдена (види дел 4.8 и 5.1).

Експатиенси

Оланзапинот содржи лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Ларр лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција, не може да го употребуваат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Педијатриска популација

Студии за интеракција се направени само кај возрасни.

Можни интеракции кои влијаат врз дејството на оланзапин:

Бидејќи оланзапин е метаболизиран преку CYP1A2, супстанции кои специфично го индуцираат или инхибираат овој изоензим можат да влијаат врз фармакокинетиката на оланзапин.

Индукција на CYP1A2:

Пушењето и употребата на карбамазепинот ја зголемуваат активноста на CYP1A2, што доведува до намалување на концентрацијата на оланзапинот. Забележано е само благо до умерено зголемување на клиренсот на оланзапин. Иако клиничкото значење на оваа интеракција е ограничено, сепак се препорачува следење и ако е потребно зголемување на дозата на оланзапинот (види поглавје 4.2.).

Инхибиција на CYP1A2

Флувоксаминот, специфичен CYP1A2 инхибитор, значајно го инхибира метаболизмот на оланзапинот. Просечното зголемување на максималната концентрација (C_{max}) на оланзапин по примената на флувоксамин изнесувало 54% кај жени непущачи и 77% кај мажи пушачи. Просечното зголемување на површината под кривата (AUC) било 52%, односно 108%. Затоа, при истовремена примена на оланзапин и флувоксамин или на некој друг инхибитор на CYP1A2, како на пр. ципрофлоксацин, потребно е да се намали почетната доза на оланзапин. Намалувањето на дозата на оланзапинот е потребно и кога се започнува со примена на некој инхибитор на CYP1A2.

Намалена биорасположивост

Активниот јаглен ја намалува биорасположивоста на перорално применет оланзапин за 50 до 60% и треба да се земе најмалку 2 часа пред или после примената на оланзапин.

Примената на флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), еднократната примена на антациди (кои содржат алуминиум или магнезиум) или на циметидинот, нема позначајно влијание врз фармакокинетиката на оланзапинот.

Можно влијание на оланзапинот врз другите лекови

Оланзапин може да има антагонистички ефектот врз директните и индиректните агонисти на допаминот. При *in vitro* испитувањата, оланзапин не ги инхибира главните цитохром CYP450 изоензими (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Затоа не се очекуваат позначајни интеракции, што е и потврдено при *in vivo* испитувањата, кај кои не е забележана инхибиција на метаболизмот на следните активни супстанции: трицикличните антидепресиви (CYP2D6), варфаринот (CYP2C9), теофилинот (CYP1A2) или диазепамот (CYP3A4 и 2C19) при истовремена примена на оланзапин.

Оланзапинот не покажува интеракции при истовремена примена со литиум или бипериден.

Контролата на нивото на валпроат во плазмата не укажува на потреба за прилагодување на дозата на валпроат при истовремена примена со оланзапин.

Општо дејство врз ЦНС

Потребна е претпазливост при истовремена примена на други лекови кои предизвикуваат депресија на централниот нервен систем, како и на алкохол.

Не се препорачува истовремена примена на оланзапин со антипаркинсонички кај пациенти кои боледуваат од Паркинсонова болест и деменција (види дел 4.4).

ОТс интервал



Потребна е претпазливост при истовремена примена на оланзапин и лекови кои го продолжуваат QTc интервалот (види дел 4.4).

4.6. Бременост и лактација

Бременост

Нема соодветни и добро контролирани студии со оланзапин кај бремени жени. Пациентките треба да го известат својот доктор доколку забременат или имаат намера да забременат за време на земањето на оланзапин. Сепак, поради ограничените искуства, не се препорачува примена на оланзапин за време на бременост, освен ако можната корист за мајката не е поголема од можниот ризик по фетусот.

Кај новороденчиња чии мајки примале антипсихотици (вклучувајќи и оланзапин) во третиот триместар од бременоста, постои ризик од несакани ефекти, вклучувајќи и екстрапирамидални и/или апстиненцијални симптоми (симптоми кои се јавуваат поради прекинување на третманот), кои може да се разликуваат во однос на тежината и времетраењето. Пријавени се следните несакани дејства: агитираност, хипертонија, хипотонија, тремор, сомноленција, респираторен дистрес и нарушување во исхраната. Овие новороденчиња по раѓањето треба да бидат под постојан лекарски надзор.

Доење

При испитувањата на здрави доилки утврдено е дека оланзапинот се излучува во мајчиното млеко. Просечната изложеност на доенчето (mg/kg) во состојба на динамичка рамнотежа проценета е на 1,8% од дозата на оланзапин кај мајката (mg/kg). На пациентите кои дојат не им се советува да земаат оланзапин.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се спроведени испитувања за влијанието врз способноста за возење и користење машини. Со оглед на тоа дека оланзапинот може да предизвика сонливост и заматување, пациентите треба да се предупредат на претпазливост при управување со возила и машини.

4.8. Несакани дејства

Возрасни

Многу чести несакани дејства (кај $\geq 1\%$ пациенти), забележани за време на примената на оланзапин при клинички испитувања, се: сонливост и зголемување на телесната тежина, еозинофилија, зголемено ниво на пролактин, холестерол, гликоза и триглицериди (види дел 4.4), гликозурија, зголемување на апетитот, заматување, акатизија, паркинсонизам (види дел 4.4), дискинезија, ортостатска хипотензија, антихолинергички ефекти, минлив асимптоматски пораст на нивото на црнодробните трансаминази (види дел 4.4), исип, астенија, замор и едеми.

Табеларен преглед на несакани дејства

Следната табела ги прикажува несаканите дејства и лабораториските наоди забележани за време на клиничките испитувања, како и спонтаните несакани дејства. Во секоја група на зачестеност, несаканите дејства се прикажани според намалување на сериозноста. Според зачестеноста, дефинирани се следните групи: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10,000$), непозната зачестеност (не може да се процени од достапните податоци).

Многу често	Често	Помалку често	Непозната зачестеност
Нарушувања во крвта и лимфниот систем			
	Еозинофилија	Леукопенија Неутропенија	Тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем			
			Алергиски реакции
Нарушувања на метаболизмот и прехраната			
Пораст на телесната маса ¹	Зголемено ниво на холестерол ^{2,3} Зголемено ниво на гликоза ⁴ Зголемено ниво на триглицериди ^{2,5} Гликозурија Зголемен апетит		Развој или егзацербација на дијабетесот повремено со кетоацидоза или кома, вклучувајќи и некои случаи со смртни резултати (види дел 4.4) Хипотермија
Нарушувања на нервниот систем			
Сонливост	Заматување Акатизија ⁶ Паркинсонизам ⁶ Дискинезија ⁶		Конвулзии - повеќето пациенти веќе имале конвулзии и порано или имале присутни

			фактори на ризик Невролептички малиген синдром (види дел 4.4) Дистонија (вклучувајќи и окулогирација) Тардивна дискинезија Симптоми кои се јавуваат поради прекин на терапијата ⁷
Срцеви нарушувања			
		Брадикардија QTc продолжување (види дел 4.4)	Вентрикуларна тахикардија/ фибрилација, ненадејна смрт (види дел 4.4)
Циркулаторни нарушувања			
	Ортостатска хипотензија	Тромбоемболија (вклучувајќи белодробна емболија и длабока венска тромбоза) (види дел 4.4)	
Нарушувања на дигестивниот систем			
	Благи минливи антихолинергични ефекти вклучувајќи констипација и сушење на устата		Панкреатитис
Нарушувања на црниот дроб и жолчката			
	Минлив асимптоматски пораст на црнодробните аминотрансфери (ALT,AST), особено на почетокот на лекувањето (види дел 4.4)		Хепатитис (вклучувајќи хепатоцелуларна, холестатско или комбинирано оштетување на црниот дроб)
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			
	Исипување	Фотосензитивна Реакција Алопеција	
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво			
			Рабдомиолиза
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем			
		Уринарна инконтиненција, уринарна ретенција	Отежнат почеток на уринарање
Бременост, пuerпериум и перинатални состојби			
			Синдром на прекинување на терапијата кај новороденчиња (види дел 4.6)
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките			
	Еректилна дисфункција кај мажи Намалено либидо и кај мажи и кај жени	Аменореа Зголемување на дојките Галактореа кај жени Гинекомастија/зголемување на градите кај мажи	Пријапизам
Општи нарушувања и реакции на местото на примена			
	Астенија Замор Едеми		
Испитувања			
Зголемено ниво на пролактин ⁸		Зголемено ниво на креатин фосфокиназа	Зголемена алкална фосфатаза



487

		Зголемен вкупен билирубин	

¹Клинички значаен пораст на телесната маса е забележан во сите категории на индексот на телесната маса (ИТМ). По краткотрајна примена (просечно траење 47 дена) многу често (22,2%) е забележан пораст на телесната маса $\geq 7\%$ од телесната маса на почетокот на лекувањето, често (4,2%) е забележан пораст $\geq 15\%$, помалку често (0,8%) пораст $\geq 25\%$. За време на долготрајна примена на лекот (најмалку 48 седмици) многу често (64,4%, 31,7% и 12,3%) е забележан пораст на телесната маса $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ од телесната маса на почетокот на лекувањето.

²Просечното зголемување на вредноста на липидите на гладно (вкупниот холестерол, LDL холестерол и триглицеридите) било поголемо кај пациенти без нарушување на липидите на почетокот на лекувањето.

³Забележано е за почетните нормални вредности на гладно ($< 5,17 \text{ mmol/l}$), кои во текот на лекувањето се зголемиле ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Промените на вкупниот холестерол на гладно од граничните почетни вредности ($\geq 5,17 - < 6,2 \text{ mmol/l}$) до зголемените вредности во текот на лекувањето ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) забележани се многу често.

⁴Забележано е за почетните нормални вредности на гладно ($< 5,56 \text{ mmol/l}$), кои во текот на лекувањето се зголемиле ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Промените на гликозата на гладно од граничните почетни вредности ($\geq 5,56 - < 7 \text{ mmol/l}$) до зголемените вредности во текот на лекувањето ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) забележани се многу често.

⁵Забележано е за почетните нормални вредности на гладно ($< 1,69 \text{ mmol/l}$), кои во текот на лекувањето се зголемиле ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$). Промените на триглицеридите на гладно од граничните почетни вредности ($\geq 1,69 - < 2,26 \text{ mmol/l}$) до зголемените вредности во текот на лекувањето ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$) забележани се многу често.

⁶Во клиничките испитувања инциденцијата на паркинсонизмот и дистонијата кај пациенти лекувани со оланзапин била по број поголема, но не статистички значајно различна во однос на плацебото. Пациентите лекувани со оланзапин имале помала инциденција на паркинсонизам, акатизија и дистонија во споредба со халоперидолот. Во недостаток на детални податоци за претходно постоење на акутни и тардивни екстрапирамидни нарушувања, во овој момент не може да се заклучи дали оланзапинот предизвикува помалку тардивни дискинезии и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

⁷Акутни симптоми како што се потење, бессоница, тремор, анксиозност, мачнина и повраќање забележани се во случај на нагло престанување на примената на оланзапинот.

⁸Во клинички испитувања во времетраење до 12 недели концентрацијата на пролактинот во плазмата ја надминувала горната граница на нормалните вредности, кај околу 30% од пациентите третирани со оланзапин, а кои имале нормални основни вредности на пролактинот. Кај повеќето од нив, зголемувањето генерално било благо, и пониско од двојно зголемување над горна граница на нормалните вредности.

Долготрајна примена (најмалку 48 седмици)

Процентот на пациентите кои имаат несакани, клинички значајни промени на телесната тежина, гликозата, вкупниот/LDL/HDL холестерол или триглицеридите со тек на време се зголемува. Кај возрасните пациенти после 9-12 месеци лекување, брзината на зголемување на просечната вредност на гликозата во крвта се забавува после приближно 6 месеци.

Дополнителни информации за посебни групи на пациенти

Во клинички испитувања изведени на постари пациенти со деменција, лекувањето со оланзапин беше поврзано со зголемена инциденца на смрт и цереброваскуларни несакани дејства во споредба со плацебо (види дел 4.4). Многу чести несакани дејства поврзани со примената на оланзапин во оваа група на пациенти се абнормален од и паѓања. Често се забележани пневмонија, зголемена телесна температура, летаргија, еритем, визуелни халуцинации и инконтиненција на урината.

Во клиничките испитувања изведени на пациенти од Паркинсонова болест и психози индуцирани со лекови (агонисти на допамин) влошување на симптоматологијата на Паркинсоновата болест е забележано многу често, и почесто во однос на плацебото. Во едно клиничко испитување на пациенти со биполарна манија, примената на валпроатот во комбинација со оланзапин резултира со појава на неутропенија во 4,1% случаи; потенцирачки фактор кој допринесува може да биде високата концентрација на валпроат во плазмата. Истовремената примена на оланзапин со литиум или валпроат доведува до зголемени нивоа ($> 10\%$) на тремор, сушење на устата, зголемување на апетитот и зголемување на телесната тежина.

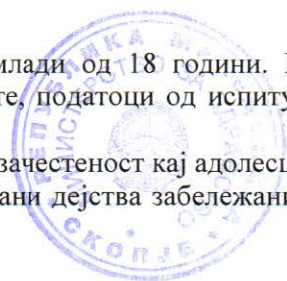
Често (1–10%) се забележани и нарушувања на говорот. За време на краткотрајната примена (6 недели) на оланзапин во комбинација со литиум или валпроат дојде до пораст на телесната маса за $\geq 7\%$ кај 17,4% пациенти. Долготрајната примена на оланзапин, исто така е поврзана со пораст на телесната маса за $\geq 7\%$ кај 39,9% пациенти.

Често се забележани и нарушувања на говорот. За време на примената на оланзапин во комбинација со литиум или дивалпроекс дојде до зголемување на телесната тежина за $\geq 7\%$ од почетната телесна тежина кај 17,4% пациенти кои биле на краткотраен третман (до 6 недели). Долготрајната примена на оланзапин (до 12 месеци) за превенција на повторно јавување на болеста кај пациенти со биполарно нарушување, исто така е поврзана со пораст на телесната тежина за $\geq 7\%$ од почетната, кај 39,9% пациенти.

Деца и адолесценти

Оланзапинот не е индициран за лекување на деца и адолесценти помлади од 18 години. Иако нема клинички испитувања кои би ги споредувале адолесцентите и возрасните, податоци од испитувањата на адолесцентите се споредувани со оние од испитувањата на возрасните.

Следната табела ги прикажува несаканите дејства пријавени со зголемена зачестеност кај адолесцентите (на возраст од 13-17 години) во однос на возрасните пациенти, како и несакани дејства забележани само при



краткотрајните клинички испитувања спроведени кај адолесцентите. Изгледа дека клинички значајно зголемување на телесната тежина ($\geq 7\%$) почесто се јавува кај адолесценти во однос на возрасни пациенти. Зголемувањето на телесната тежина и пропорцијата на пациенти во адолесцентна возраст со клинички значаен пораст на телесната тежина се поголеми во текот на долготрајно лекување (најмалку 24 седмици) во однос на краткотрајното лекување. Во секоја група на зачестеност, несаканите дејства се прикажани според намалување на сериозноста. Според зачестеноста дефинирани се следните групи: многу често ($\geq 1/10$) и често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

Нарушувања на метаболизмот и прехраната

Многу често: зголемување на телесната тежина, зголемено ниво на триглицериди¹⁰, зголемен апетит.

Често: зголемено ниво на холестерол¹¹.

Нарушувања на нервниот систем

Многу често: седација (вклучувајќи хиперсомнија, летаргија и сонливост)

Нарушувања на дигестивниот систем

Често: сушење на устата

Нарушувања на црниот дроб и жолчката

Многу често: зголемување на црнодробните аминотрансферази (ALT/AST; види дел 4.4)

Испитувања

Многу често: намален вкупен билирубин, зголемен GGT, зголемено ниво на пролактин во плазмата¹².

⁹По краткотрајна примена (просечно 22 дена), зголемување на телесната тежина $\geq 7\%$ од телесната тежина на почетокот на лекувањето, било многу често (40,6%), зголемување $\geq 15\%$ е забележано често (7,1%), и зголемување $\geq 25\%$ е забележано исто така често (2,5%). Во текот на долготрајната примена (најмалку 24 седмици) кај 89,4% пациенти е забележан пораст на телесната тежина $\geq 7\%$, кај 55,3% е забележан пораст $\geq 15\%$ и кај 29,1% пациенти е забележан пораст $\geq 25\%$ од телесната тежина на почетокот на лекувањето.

¹⁰Забележано е дека почетните нормални вредности на триглицеридите на гладно ($< 1,016$ mmol/l), во текот на лекувањето се зголемиле на високи ($\geq 1,467$ mmol/l), односно граничните почетни вредности ($\geq 1,016$ - $< 1,467$ mmol/l) се промениле до високи вредности во текот на лекувањето ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹¹Промените на вкупниот холестерол на гладно од нормалните почетни вредности ($< 4,39$ mmol/l) до зголемените вредности во текот на лекувањето ($\geq 5,17$ mmol/l) се често забележани. Промените на вкупниот холестерол на гладно од граничните почетни вредности ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) до зголемените вредности во текот на лекувањето ($\geq 5,17$ mmol/l) забележани се многу често.

¹²Зголемено ниво на пролактин во плазмата е забележано кај 47,4% пациенти адолесценти.

4.9. Предозирање

Знаци и симптоми

Многу чести симптоми на предозирање со оланзапин ($> 10\%$) вклучуваат тахикардија, раздрзливост/агресивност, дисартрија, различни екстрапирамидни симптоми и различни степени на нарушувања на свеста од сонливост до кома. Останати клинички значајни симптоми на предозирање вклучуваат делириум, конвулзии, кома, можни невролептички малиген синдром, респираторна депресија, аспирација, хипертензија или хипотензија, срцеви аритмии (во $< 2\%$ случаи на предозирање) и кардиопулмонарен арест. Смртни резултати забележани се и по акутно предозирање на дозите од 450 mg, но исто така е забележано и преживување после акутно предозирање со орална доза на оланзапин од околу 2 g.

Лекување

Не е познат специфичен антидот за оланзапин. Не се препорачува да се предизвикуваат повраќања. Можат да се применат вообичаени мерки при предозирање (како што се на пр. лаважа на желудникот, примена на активен јаглен). Примената на активен јаглен ја намалува биорасположивоста на оланзапинот за 50-60%. Треба да се превземе симптоматско лекување и контрола на функциите на виталните органи, зависно од клиничката слика, вклучувајќи и лекување на хипотензија и циркулаторен колапс и поддршка на респираторните функции. Не треба да се применува епинефрин, допамин или други симпатомиметици со бета-агонистички ефект, бидејќи бета стимулацијата може да ја влоши хипотензијата. Следење на функцијата на кардиоваскуларниот систем е потребно заради можна појава на аритмии. Внимателниот медицински надзор и следење треба да продолжи сè до потполното здравување на пациентот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антипсихотици; диазепини, оксазепини и тиазепини. АТЦ код: N05A H03



Оланзапинот е антипсихотичен, антиманичен и лек кој се користи како стабилизатор на расположението, кој својот фармаколошки профил го манифестира преку бројни рецепторски системи.

Во предклиничките студии оланзапинот покажа афинитет кон повеќе рецептори ($K_i < 100\text{nM}$) за серотонин $5\text{HT}_{2A/2C}$, 5HT_3 , 5HT_6 ; допамин D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; холинергичните мускарински рецептори M_1 - M_5 ; α_1 адренергичните и хистаминските H_1 рецептори.

Испитувањата на однесувањето кај животните со оланзапин укажуваат на 5HT , допамински и холинергичен антагонизам, во согласност со профилот на врзување за

рецептори. Оланзапинот *in vitro* покажува поголем афинитет за серотонинските 5HT_2 рецептори отколку за допаминските D_2 рецептори и поголема 5HT_2 отколку D_2 активност кај *in vivo* моделите. Според електрофизиолошките испитувања оланзапинот селективно ги намалува избивањата на мезолимбичките ($A10$) допаминергички неврони, додека има мал ефект врз стријаталниот ($A9$) пат, важен за моторичката активност. Оланзапин намалува условениот одговор на избегнување, што е показател на антипсихотичко дејство, во дози пониски од оние кои предизвикуваат каталепсија, ефект кој упатува на моторички несакани дејства. За разлика од другите антипсихотици, оланзапинот го зголемува одговорот кај таканаречениот анксиолитички тест.

Кај PET (Positron Emission Tomography) испитувањето со еднакратна орална доза (10 mg) кај здрави доброволци, оланзапинот се врзал за повеќе 5HT_2A отколку за допаминските D_2 рецептори.

Дополнително, кај SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) испитувањето со шизофрени пациенти покажало дека пациентите кои реагирале на оланзапин имаат помалку зафатени стријатални рецептори D_2 , отколку пациентите кои реагирале на некои други антипсихотици и рисперидон, додека тоа било споредливо со пациентите кои реагирале на клозапин.

Клиничка ефикасност

Кај две од две плацебо-контролирани и две од три споредбени студии со преку 2900 шизофрени пациенти со позитивни и негативни симптоми, примената на оланзапин била поврзана со статистички позначајно подобрување и кај негативните и кај позитивните симптоми.

Кај мултинационалното, двојно слепо, компаративно испитување на шизофренија, шизоафективно и сродно нарушување, кое е спроведено врз 1481 пациенти со придружни депресивни симптоми од различен степен (просечна почетна вредност 16,6 на Montgomery-Asberg скалата за оценување на депресијата), проспективната секундарна анализа на почетните до завршните промени во расположението, укажала на статистички значајно подобрување ($P=0.001$) во текот на лекувањето со оланзапин (-6,0) во однос на халоперидол (-3,1).

Кај пациенти со манична или комбинирана епизода на биполарно нарушување, оланзапинот покажа подобра ефикасност во однос на плацебото и valproate semisodium во намалувањето на симптомите на манија во тек на 3 седмици. Оланзапинот исто така покажува слична ефикасност како и халоперидолот во одржувањето на пациенти во симптоматска ремисија на манија и депресија во тек на 6-12 седмици. При испитувањето на оланзапин како дополнителна терапија, пациентите се лекувани со литиум или валпроат најмалку две седмици, а потоа во терапијата е додаден оланзапин (10 mg) што по 6 седмици доведува до значително намалување на симптомите на манија, отколку примената на литиум или валпроат како монотерапија.

Кај испитувањата на превенцијата на рецидивот на маничната епизода (12 месеци), пациентите кои добро реагираа на почетното лекување со оланзапин потоа се поделени во две терапевтски групи (оланзапин или плацебо). Оланзапинот покажа статистички значајна супериорност кај превенцијата на повторна појава на болеста во однос на плацебото. Оланзапинот покажал статистички значајна предност во однос на плацебото во превенцијата на повторно појавување на манија или на депресија.

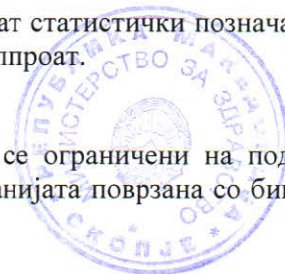
Кај друго испитување на превенцијата на рецидивот на маничната епизода во траење од 12 месеци, пациентите кај кои ремисијата е постигната со комбинација на оланзапин и литиум потоа се поделени во две групи (само оланзапин или само литиум). Оланзапинот не покажа статистичка инфериорност во однос на литиумот кај превенција на повторна појава на биполарно нарушување (оланзапин 30.0%, литиум 38.3%; $P=0.055$).

Извршено е и испитување на оланзапин како дополнително лекување кај пациенти со манична или комбинирана епизода во траење од 18 месеци кои биле стабилизирани со оланзапин плус стабилизатор на расположение (литоум или валпроат).

Долготрајното земање на оланзапин во комбинација со литиум или валпроат статистички позначајно не го одложи рецидивот на болеста во однос на монотерапијата со литиум или валпроат.

Педијатриска популација

Искуствата со примената на оланзапин кај адолесценти (13-17 години) се ограничени на податоци за краткотрајна ефикасност во лекување на шизофренија (6 седмици) и на манијата поврзана со биполарно I



нарушување (3 седмици) кај помалку од 200 адолесценти. Почетната доза на оланзапин е 2,5 mg и се зголемува до 20 mg дневно. Во текот на лекувањето со оланзапин кај адолесцентите е забележан поголем пораст на телесната тежина во однос на возрастните пациенти. Исто така и промените на вкупниот холестерол на гладно, LDL холестеролот, триглицеридите и пролактинот (види дел 4.4 и 4.8) биле поголеми кај адолесцентите отколку кај возрастните. Нема податоци за одржување на ефикасноста, а податоците за долготрајната сигурност на примената се ограничени (види дел 4.4 и 4.8).

5.2. Фармакокинетика

Апсорпција

Оланзапинот добро се апсорбира по оралната примена и постигнува максимални концентрации во плазмата после 5 – 8 часа. Храната не влијае врз апсорпцијата. Апсолутна орална биорасположивост во однос на интравенска администрација не е утврдена.

Дистрибуција

Околу 93% на оланзапинот се врзува за протеините од плазмата, во дијапазон од 7 до 1000 ng/ml. Оланзапин воглавно се врзува за албумин и алфа-1-ацид гликопротеин.

Метаболизам

Оланзапинот се метаболизира во црниот дроб по пат на конјугација и оксидација. Главен циркулирачки метаболит е 10-N-глукуронид, кој не ја преминува крвно-мозочната бариера. Цитохромите P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 придонесуваат за создавање на N-дезметил и 2-хидроксиметил метаболити; кои покажуваат значајно помала *in vivo* фармаколошка активност од оланзапинот во студиите кај животни. Преовладувачкиот фармаколошки ефект потекнува од самиот оланзапин.

Елиминација

После перорална примена просечното полувреме на елиминација кај здрави испитаници варира во зависност од возраста и полот.

Кај здрави повозрасни испитаници (65 години и постари) во споредба со помлади возрасни испитаници, средното полувреме на излачувањето е продолжено (51,8 наспрема 33,8 h), а клиренсот е намален (17,5 наспрема 18,2 l/h). Фармакокинетичката варијабилност забележана кај постарите пациенти е во рамките на дијапазонот за помлади возрасни. Кај 44 пациенти со шизофренија постари од 65 години, примената на оланзапинот во дози од 5 до 20 mg дневно не беше поврзана со различниот профил на несакани дејства.

Кај жените, во однос на мажите, полувремето на излачување е делумно продолжено (36,7 наспрема 32,3 h), а клиренсот е намален (18,9 наспрема 27,3 l/h). Но сепак, оланзапинот (5-20 mg) покажува сличен профил на безбедност кај жените (n=467) како и кај мажите (n=869).

Нарушување на бубрежната функција

Кај пациенти со нарушена функција на бубрезите (клиренс на креатининот <10 ml/мин) нема значајни разлики во полувремето на излачувањето (37,7 наспрема 32,4 h) или на клиренсот (21,2 наспрема 25,0 l/h) во однос на здравите испитаници.

Во студија со радиоактивно-означен оланзапин утврдено е дека околу 57% од радиоактивно-означениот оланзапин се елиминира преку урина, воглавно во вид на метаболити.

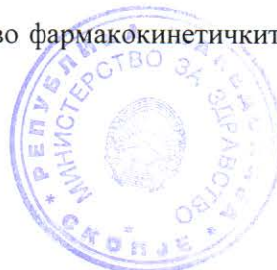
Пушачи

Кај пушачите со благо нарушување на функцијата на црниот дроб полувремето на елиминација беше продолжено (39,3 h), а клиренсот намален (18,0 l/h), аналогно на здравите непушачи (48,8 h и 14,1 l/h).

Кај непушачите (мажи и жени) полувремето на излачување е продолжено (38,6 наспрема 30,4 h), а клиренсот намален (18,6 наспрема 27,7 l/h), во однос на пушачите.

Плазматскиот клиренс на оланзапинот е помал кај постарите пациенти во однос на помладите, кај жените во однос на мажите и кај непушачите во однос на пушачите. Но сепак, влијанието на возраста, полот или пушењето врз клиренсот и врз полувремето на излачување на оланзапинот е мал во споредба со општата варијабилност меѓу поединците.

Кај испитувањата извршени со белци, Јапонци и Кинези, нема разлика во фармакокинетичките параметри помеѓу припадниците на тие три популации.



11

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на оланзапинот е слична кај адолесцентите (13-17 година) и кај возрасните. Кај клиничките испитувања просечната изложеност на оланзапин беше 27% поголема кај адолесцентите. Демографските разлики помеѓу адолесцентите и возрасните вклучуваат помала просечна телесна тежина и помал број адолесценти пушачи. Тоа се можни фактори кои придонесуваат за поголемата просечна изложеност забележана кај адолесцентите.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Акутна токсичност

Знаци на орална токсичност кај глодачите се карактеристични за потентните неуролептици: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулзии, саливација и намален пораст на телесната тежина. Вредноста на просечните летални дози (LD50) на перорално применетиот оланзапин се 210 mg/kg (глевци) и 175 mg/kg (стаорци).

Кучињата толерираат поединечни орални дози до 100 mg/kg и овие дози не доведуваат до смрт на животните. Клиничките знаци вклучуваат: седација, атаксија, тремор, тахикардија, отежнато дишење, миоза и анорексија. Кај мајмуните поединечни орални дози до 100 mg/kg резултираат со истоштеност, а при повисоки дози и до нарушување на свеста.

Токсичност по повеќекратна примена

Во студија во траење до 3 месеци изведена на глевци и едногодишна студија изведена на стаорци и кучиња утврдена е појава на депресија на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематолошки нарушувања. Толеранцијата се развила до ЦНС депресија. Параметрите на раст се намалуваат при високи дози.

Кај стаорците се забележани и зголемени вредности на пролактинот, со што се поврзани и реверзибилното намалување на тежината на јајниците и матката, како и морфолошките промени на епителот на вагината и млечните жлезди.

Хематолошка токсичност

Ефекти врз хематолошките параметри се регистрирани кај секој вид, вклучувајќи и дозно зависни намалувања на циркулирачките леукоцити кај глевци и неспецифични намалувања на циркулирачки леукоцити кај стаорци.

Меѓутоа, цитотоксични ефекти на оланзапинот врз клетките на коскената срцевина не се докажани. Реверзибилна неутропенија, тромбоцитопенија или анемија се забележани при испитувањата на кучиња кои биле третирани со 8 или 10 mg/kg/ден (вкупна изложеност на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пати поголема во однос на изложеноста на човекот при примена на 12 mg оланзапин). Кај цитопенични кучиња исто така не се забележани несакани ефекти на прогениторни и пролиферативните клетки на коскената срцевина.

Репродуктивна токсичност

Оланзапинот нема тератогени ефекти. Седацијата влијае врз способноста за парењето кај машките стаорци. Оланзапин во дози од 1,1 mg/kg (3 пати повисока доза од максималната доза кај човекот) влијае на циклусот кај женките стаорци, а дозите од 3 mg/kg (9 пати повисоки дози од максималните дози кај човекот) влијаат врз репродуктивните параметри. Кај младенчињата на стаорците кои примале оланзапин, забележани се пролонгирање на развојот на фетусот и минливо намалување на активноста.

Мутагеност

Оланзапин не покажува мутагени ниту кластогени ефекти во стандардни тестови кои вклучуваат бактериски тестови на мутација и *in vitro* и *in vivo* испитувања кај цицачите.

Карциногеност

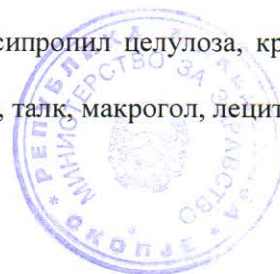
Врз основа на резултатите од студиите кај глевци и стаорци, може да се заклучи дека оланзапинот не е карциноген.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Таблетно јадро: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, хидроксипропил целулоза, кросповидон, силициум диоксид колоиден безводен, талк, магнезиум стеарат.

Филм-обвивка: поливинил алкохол делумно хидролизан, титан диоксид, талк, макрогол, лецитин.



6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Пакување

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 5 mg (3 блистери x 10 таблети).

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 10 mg (3 блистери x 10 таблети).

6.6 Упатство за употреба/ракување

За орална употреба само.

6.7 Начин на издавање

Лекот се издава во аптека со рецепт.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ-Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10.07.2008

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

03/2013



[Handwritten signature]
13