

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

Handwritten signature

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ЗИЛДОН 5 mg филм-обложени таблети
ЗИЛДОН 10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Зилдон 5 mg: една филм-обложена таблета содржи 5 mg донепезил хидрохлорид.

Зилдон 10 mg: една филм-обложена таблета содржи 10 mg донепезил хидрохлорид.

Останатите помошни состојки се наведени во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети

Зилдон 5 mg: бела, округла филм-обложена таблета.

Зилдон 10 mg: жолта, округла филм-обложена таблета со разделна линија. Таблетите може да се поделат на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Донепезил е индициран за симптоматски третман на блага до умерено тешка Алцхајмерова болест.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Возрасни / Постари лица:

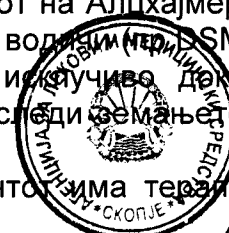
Иницијална доза е 5 mg/еднаш на ден. Донепезил филм-обложените таблети се земаат перорално, навечер, пред спиење. Дозата од 5 mg на ден се одржува најмалку еден месец со цел да се обезбеди што побрзо клинички одговор на третманот и да се овозможи постигнување на steady-state концентрации на лекот. После клиничка евалуација на третманот со 5 mg на ден во тек на еден месец, дозата на донепезил може да се зголеми до 10 mg еднаш на ден.

Максималната дневна препорачана доза изнесува 10 mg .

Дозите повисоки од 10 mg/ден не се испитувани во клинички студии.

Третманот треба да го започне и да го надбљудува специјалист со искуство во областа на дијагностицирањето и третманот на Алцхајмерова болест. Дијагнозата се поставува согласно одобрените водичи (MDSM IV, ICD 10). Терапијата со донепезил се спроведува исклучиво доколку пациентот е под постојан надзор кој регуларно ќе го следи земањето на лекот од страна на пациентот.

Третманот со лекот треба да трае се додека пациентот има терапевтска



корист од третманот. Поради тоа, потребно е реевалуација на клиничката корист за пациентот во регуларни временски интервали. За прекинување на третманот треба да се размислува тогаш кога повеќе нема да има податоци за терапевска корист од третманот. Индивидуалниот одговор на донепезил не може да се предвиди.

По прекинување на третманот со донепезил се јавува постепено намалување на неговите позитивни ефекти.

Ренални и хепатални нарушувања

Режимот на дозирање е сличен за пациенти со ренална инсуфициенција, со оглед на тоа дека клиренсот на донепезил хидрохлорид не е зависен од овие состојби.

Поради можна зголемена експозиција на пациентите со блага до умерена форма на оштетување на црниот дроб (види дел 5.2), зголемувањето на дозата треба да се врши согласно индивидуалната подносливост. Нема податоци за пациенти со тешка инсуфициенција на црниот дроб.

Деца и адолесценти

Донепезил не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти под 18 годишна возраст.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Донепезилот е контраиндициран кај пациенти со преосетливост на донепезил хидрохлорид, деривати на пиперидин, соја, кикирики или на било која друга помошна состојка на лекот.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Употребата на донепезил кај пациенти со тешка Алцхајмерова деменција, други видови на деменција или други видови на оштетувања на меморијата (на пр. когнитивно нарушување поврзано со староста) се уште не е испитувана.

Анестезија: донепезил, како инхибитор на холинестеразата, може да ја влоши сучинилхолинскиот тип на мускулна релаксација за време на анестезијата.

Кардиоваскуларни состојби: поради нивното фармаколошко дејство, инхибиторите на холинестераза може да имаат ваготонични ефекти врз срцевиот ритам (на пр. брадикардија). Потенцијалот за такво дејство може да биде особено значаен за пациентите со "синдром на болен синус" (sick sinus syndrome) или со други суправентрикуларни нарушувања на спроведувањето на срцевиот ритам, како што се синусовиот или атриовентрикуларниот блок.

Постојат податоци за синкопи и за епилептични напади. При спиењето на таквите пациенти, треба да се земе во предвид можноста за појава на срцев блок или на долги синусни паузи.



Гастроинтестинални состојби: пациентите со зголемен ризик за појава на улкус, на пр., оние со историја на улкус или оние кои истовремено примаат нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), потребно е да се следат за појава на симптоми. Меѓутоа, клиничките студии со донепезил не покажале зголемување на инциденцата на пептичен улкус или на гастроинтестинално крвање во однос на плацебо.

Генитоуринарни состојби: иако не е забележано во клиничките испитувања со донепезил, холиномиметиците може да предизвикаат опструкција на истекувањето урина од мочниот меур.

Невролошки состојби: епилептични напади - се смета дека холиномиметиците имаат одреден потенцијал да предизвикаат генерализирани конвулзии. Меѓутоа, епилептичните напади исто така може да бидат и манифестација на Алцхајмеровата болест.

Холиномиметиците имаат потенцијал да ги влошат или индуцираат екстрапирамидните симптоми.

Невролептичен малиген синдром (НМС): НМС, потенцијално животозагрозувачка состојба која се карактеризира со хипертермија, мускулен ригидитет, нестабилност на автономниот систем, пореметена свест и покачено ниво на серумската креатинин фосфокиназа, ретко е пријавена при третман со донепезил, особено кај пациенти, кои истовремено примаат антипсихотици. Дополнителните симптоми може да вклучуваат миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутна ренална инсуфициенција. Доколку пациентот развие знаци и симптоми кои упатуваат на НМС, или има необјасниво висока температура без дополнителни клинички манифестации на НМС, третманот треба да се прекине.

Белодробни состојби: поради нивните холиномиметички дејства, инхибиторите на холинестераза треба внимателно да се пропишуваат кај пациенти со историја на астма или со опструктивна белодробна болест.

Истовремена примена на донепезил со други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичниот систем, треба да се избегнува.

Тешко хепатално нарушување: нема податоци за пациентите со тешко хепатално нарушување.

Морталитет во клиничките испитувања на васкуларна деменција: Спроведени се три шестмесечни клинички испитувања кај испитаници кои ги исполнуваат NINDS-AIREN критериумите за можна или веројатна васкуларна деменција (VaD).

NINDS-AIREN критериумите се осмислени со цел да се идентификуваат пациентите кај кои деменцијата се должи единствено на васкуларни причини и да се исклучат пациентите со Алцхајмерова болест. Во првата студија, стапката на смртност била: 2/198 (1,0%) со 50 mg донепезил хидрохлорид, 5/206 (2,4%) со 10 mg донепезил хидрохлорид и 7/199 (3,5%) кај плацебо. Во втората студија, стапките на смртност биле 4/208 (1,9%)

при употреба на 5 mg донепезил хидрохлорид, 3/215 (1,4%) при употреба на 10 mg донепезил хидрохлорид и 1/193 (0,5%) кај плацебо. Во третата студија, стапките на смртност биле 11/648 (1,7%) при употреба на 5 mg донепезил хидрохлорид и 0/326 (0%) кај плацебо. Стапката на смртност за трите VaD студии, комбинирано во групите со донепезил хидрохлорид (1,7%), била нумерички повисока отколку кај плацебо-групата (1,1%), меѓутоа, оваа разлика не била статистички значајна. Поголемиот дел од смртните случаи кај пациентите кои земале донепезил хидрохлорид или плацебо, најверојатно била предизвикана од различни васкуларно-поврзани причини, коишто може да се очекуваат кај оваа постара популација која боледува од васкуларни болести. Анализата на сите сериозни нефатални и фатални васкуларни настани покажала дека не постои никаква разлика во стапката на честота на таквите настани помеѓу групата која земала донепезил хидрохлорид во однос на групата со плацебо.

Во сите студии за Алцхајмерова болест (n=4146), и кога овие студии за Алцхајмерова болест биле обединети со други студии за деменција, вклучувајќи ги и студиите за васкуларна деменција (вкупно n=6888), стапката на смртност во групата која примала плацебо била нумерички повисока од стапката на смртност во групата која примала донепезил хидрохлорид.

Лактоза и глукоза

Лекот содржи лактоза и пченкарен скроб (кој е извор на глукоза). Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција не може да го употребуваат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Донепезил хидрохлорид и/или било кој од неговите метаболити не го инхибира метаболизмот на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин кај луѓе. Истовремената употреба на дигоксин или циметидин нема влијание врз метаболизмот на донепезил хидрохлорид. *In vitro* студиите покажале дека цитохром P450 изоензими 3A4 и во помал степен 2D6 се вклучени во метаболизмот на донепезил. Интеракционите студии спроведени во *in vitro* услови покажале дека кетоназол и квинидин, инхибиторите на CYP3A4 и 2D6, го инхибираат метаболизмот на донепезил. Затоа, овие и други CYP3A4 инхибитори, како што се итраконазол и еритромицин, и CYP2D6 инхибиторите, како што се флуоксетин, можат да го инхибираат метаболизмот на донепезил. Во една студија кај здрави доброволци, кетоназолот ги зголемил средните концентрации на донепезил за околу 30%. Индукторите на ензими, како што се рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол, може да го намалат нивото на донепезил. Бидејќи јачината на инхибирачкиот или на индукцискиот ефект е непозната, таквата комбинација на лекови треба да се применува внимателно. Донепезил хидрохлорид има потенцијал да интерферира со лекови кои имаат антихолинергично дејство. Постои и потенцијал за синергистичка активност при истовремена терапија која вклучува лекови како што се сукцинилхолин, други невромускулни блокатори или холинергични агонисти или бета - блокатори кои имаат влијание врз срцевата

спроводливост.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост:

Не постојат соодветни податоци за употребата на донепезил кај бремени жени.

Студиите кај животни не покажале тератоген ефект, но покажале перинатална и постнатална токсичност (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат.

Донепезил не смее да се користи за време на бременоста, освен ако тоа е неопходно.

Доење:

Донепезил се излучува во мајчиното млеко кај стаорци. Не е познато дали донепезил хидрохлорид се излучува во мајчиното млеко кај луѓе и не постојат студии кај доилки. Затоа, жените коишто земаат донепезил не треба да дојат.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Донепезил има мало или умерено влијание врз способноста за возење или ракување со машини.

Деменцијата може да предизвика ослабена способност за возење или да ја компромитира способноста за управување со машини. Исто така, донепезил може да предизвика замор, вртоглавица и грчеви во мускулите, главно при започнување на терапијата или при зголемување на дозата. Одговорниот лекар треба редовно да ја оценува способноста на пациентите кои примаат донепезил за возење автомобил или управување со комплексни машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчестите несакани дејства се дијареја, мускулни грчеви, замор, мачнина, повраќање, главоболка и инсомнија.

Несаканите реакции пријавени кај повеќе од еден изолиран случај се наведени подолу, според класата системи и органи и според фреквенцијата.

Фреквенциите се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$) и со непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци).



Класа на	Многу чести	Чести	Помалку	Ретки	Многу ретки
----------	-------------	-------	---------	-------	-------------

системи и органи			чести		
Инфекции и инфестации		Настинка			
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Анорексија			
Психијатриски нарушувања		Халуцинации* Агитација** Агресивно однесување** Абнормални соништа и кошмари			
Нарушувања на нервниот систем		Синкопа* Замаеност Инсомнија	Епилептичен напад*	Екстра-пирамидални симптоми	Невролептичен малиген синдром
Срцеви нарушувања			Брадикардија	Синоатријален блок Атрио-вентрикуларен блок	
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа Мачнина	Повраќање Абдоминални тегоби	Гастро-интестинални крвавења Гастрични и дуоденални улкуси		
Хепатобилијарни нарушувања				Дисфункција на црниот дроб вклучувајќи и хепатитис***	
Нарушувања на кожата и на поткожните ткива		Раш Пруритус			
Нарушувања на мускулоскелетните и на сврзните ткива		Мускулни грчеви			Рабдомиолиза**
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот тракт		Уринарна инконтиненција			



Општи нарушувања и нарушувања на состојбата на местото на администраци ја	Главоболка	Замор Болка			
Испитувања			Благо покачување на концентра- цијата на мускулната креатинин киназа во серумот		
Повреди и труења		Незгоди			

* При следење на пациенти за синкопа или за епилептични напади треба да се земе во предвид можноста за срцев блок или долги синусни паузи (види дел 4.4)

**Случаите со халуцинации, абнормални соништа, кошмари, вознемиреност и агресивно однесување се решени со намалување на дозата или со прекин на терапијата.

*** Во случаи на необјаснета дисфункција на црниот дроб, треба да се земе во предвид прекинување на употребата на донепезил.

**** Рабдомиолизата била пријавена независно од невролептичниот малиген синдром и била временски поврзана со иницирање на терапијата со донепезил или зголемување на дозата.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Проценетата средна летална доза на донепезил хидрохлорид по администрација на една перорална доза кај глувци и кај стаорци е 45, односно 32 mg/kg, или околу 225 и 160 пати повисока доза од максималната препорачана доза од 10 mg на ден кај луѓе.

Симптоми

Дозно зависни знаци за холинергична стимулација се забележани кај животни, а вклучуваат намалено спонтано движење, неможност за исправање, тетеравење, лакримација, клонични конвулзии, респираторна депресија, саливација, миоза, фасцикулации и намалување на површинската телесна температура.

Предозирањето со инхибитори на холинестеразата може да резултира со холинергична криза која се карактеризира со тешка мачнина, повраќање, саливација, потење, брадикардија, хипотензија, респираторна депресија, колапс и конвулзии. Можно е зголемена мускулна слабост која може да резултира со смрт, доколку се инволвирани респираторните мускули.

Третман

Како и при секое предозирање, мора да се спроведат општи супортивни мерки. Терциерните антихолинергици, како атропин, можат да се користат како антидот при предозирање со донепезил. Се препорачува титрирање на интравенскиот атропин сулфат до постигнување на неопходниот ефект: иницијална доза од 1-2 mg и.в, со последователно дозирање според клиничкиот одговор. При истовремена употреба на други холиномиметици со кватернерни антихолинергици, како гликопиролат, биле забележани атипични одговори на крвниот притисок и на срцевиот ритам. Не е познато дали донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити можат да се отстранат со дијализа (хемодијализа, перитонеална дијализа или хемофилтрација).

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Лекови против деменција; инхибитори на холинестераза

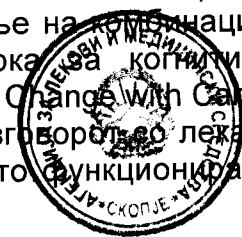
АТС-код: N06DA02.

Донепезил хидрохлорид е специфичен и реверзибилен инхибитор на ацетилхолинестеразата, предоминантна холинестераза во мозокот. Донепезил хидрохлорид во *in vitro* услови е над 1000 пати помокен инхибитор на овој ензим, отколку на бутирилхолинестераза, ензим кој, главно, е присутен надвор од централниот нервен систем.

Кај пациенти со Алцхајмерова деменција, вклучени во клинички испитувања, администрацијата на единечна дневна доза од 5 mg или од 10 mg донепезил довела до steady-state инхибиција на ацетилхолинестеразната активност (измерена во еритроцитните мембрани) од 63,6%, односно 77,3%, мерена по дозирањето. Инхибицијата на ацетилхолинестеразата (AChE) во црвените крвни зрнца од страна на донепезил хидрохлорид покажала корелација со промените во ADAS-cog, чувствителна скала со која се испитуваат одредени аспекти од когнитивните функции. Потенцијалот на донепезил хидрохлорид за да ја промени насоката на основната невропатологија не е испитуван. Затоа не може да се заклучи дека донепезил има некакво влијание врз прогресијата на болеста.

Ефикасноста од терапијата на Алцхајмеровата деменција со донепезил била испитувана во четири плацебо-контролирани студии, 2 студии во траење од 6 месеци и 2 студии во траење од една година.

Во шестмесечното клиничко испитување, по завршувањето на терапијата со донепезил, била направена анализа со користење на комбинација од три критериума за ефикасност: ADAS-Cog (мерка за когнитивните перформанси), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input-CIBIC (впечаток за промените заснован на разговор со лекарот и на информациите од старателот - мерка за општото функционирање) и



потскала за секојдневните активности на клиничката скала за мерење на деменцијата (мерка за способност за работа во заедницата, домот, хобија и за личната нега (грижата за себе)).

Пациентите кои ги исполнуваат критериумите наведени подолу, се сметаат како оние коишто реагирале на терапијата.
Одговор =

Подобрување на ADAS-Cog за најмалку 4 поена
Нема влошување на CIBIC

Нема влошување на CIBIC + нема влошување на потскалата за секојдневните активности на клиничката скала за мерење на деменцијата

% Одговор		
	Општ број на пациенти, коишто го започнале испитувањето n=365	Евалуирани пациенти n=352
Плацебо група	10%	10%
Донепезил 5 mg група	18%*	18%*
Донепезил 10 mg група	21%*	22%*

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Донепезил довел до дозно-зависно статистички значително зголемување на процентот на пациенти, кои биле оценети како оние коишто реагирале на терапијата.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција: максималните плазматски концентрации се постигнуваат за околу 3-4 часа по перорална администрација. Плазматските концентрации и површината под кривата растат пропорционално со дозата. Терминалниот полуживот на елиминација е приближно 70 часа, на тој начин примената на повеќекратни дози еднаш дневно резултира со постепено приближување на состојбата на динамичка рамнотежа. Приближно, состојбата на динамичка рамнотежа се постигнува во рок од 3 недели по започнувањето на терапијата. Еднаш од кога ќе се постигне состојбата на динамичка рамнотежа, концентрациите на донепезил хидрохлорид во плазмата и поврзаната со тоа фармакодинамска активност покажуваат многу мала варијабилност во текот на денот. Храната не влијае на апсорпцијата на донепезил хидрохлорид.

Дистрибуција: околу 95% од донепезил хидрохлоридот се врзува за плазма - протеините кај луѓе. Не е познат плазма - протеинот кој го врзува активниот метаболит 6-О-дезметилдонепезил. Дистрибуцијата на донепезил хидрохлорид во различни ткива не е во целост испитана. Сепак, во студија спроведена кај здрави машки доброволци, околу 40 часа по администрацијата на една доза од 5 mg 14 C-маркиран донепезил хидрохлорид, околу 28% од маркираниот донепезил хидрохлорид не бил елиминиран. Ова укажува на тоа дека донепезил хидрохлорид или неговите метаболити може да бидат присутни во телото повеќе од 10 дена.

Метаболизам/екскреција: донепезил хидрохлорид се излачува непроменет во урината и се метаболизира од системот на цитохром P450 до повеќе метаболити, од кои не сите се идентификувани. По администрација на еднократна доза од 5 mg ¹⁴C-маркиран донепезил хидрохлорид, плазма радиоактивноста, изразена како процент од администрираната доза, била присутна првенствено како непроменет донепезил хидрохлорид (30%), 6-О-дезметилдонепезил (11% - единствен метаболит, кој покажува активност слична на донепезил хидрохлорид), донепезил-цис-N-оксид (9%), 5-О-дезметилдонепезил (7%) и глукуронид конјугат на 5-О-дезметилдонепезил (3%). Околу 57% од вкупното количество на радиоактивен маркер било пронајдено во урината (17% како непроменет донепезил), а 14,5% било пронајдено во фецесот, што укажува на тоа дека биотрансформацијата и уринарната екскреција се примарни патишта на елиминација. Нема докази коишто укажуваат на ентерохепатичната рециркулација на донепезил хидрохлорид и/или на некој од неговите метаболити.

Плазматските концентрации на донепезил се намалуваат со полуживотот од околу 70 часа.

Полот, расата и историја за пушење немаат клинички значајно влијание на плазматските концентрации на донепезил хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезил не е проучена формално кај здрави постари лица, кај пациенти со Алцхајмерова болест, или кај пациенти со васкуларна деменција. Сепак, средните плазматски концентрации кај пациентите одговараат на оние кај млади здрави доброволци.

Пациентите со благо до умерено хепатално нарушување имале зголемени steady-state концентрации на донепезил; просечно зголемени вредности на AUC за 48% и на C_{max} за 39% (види дел 4.2).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА

Екстензивните испитување кај експериментални животни, покажале дека ова соединение предизвикува неколку ефекти кои се различни од познатите фармаколошки ефекти, во согласност со неговото дејствување како холинергичен стимулатор (види дел 4.9). Донепезил не покажал мутагеност во спроведените тестови за мутации со бактериски клетки и со клетки од цицачи. Некои кластогени ефекти биле забележани *in vitro*, при концентрации кои се токсични за клетките и за повеќе од 3000 пати поголеми од плазматските steady-state концентрации. Не биле забележани кластогени или други генотоксични ефекти во микронуклеарен модел кај глувци во *in vivo* услови. Нема докази за онкоген потенцијал во долготрајните студии за канцерогеност кај стаорци, така и кај глувци.

Донепезил хидрохлорид немал ефект врз фертилитетот кај стаорци и не бил тератоген кај стаорци или зајаци, но имал мал ефект врз мртвородените и преживувањето на новородените, кога бил администриран кај бремена стаорци во доза 50 пати поголема од онаа која се применува кај луѓе (види дел 4.6)..



6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Магнезиум стеарат

Филм-обвивка
Зилдон 5 mg
Поливинил алкохол
Талк
Титаниум диоксид (E171)
Макрогол 3350
Соја лецитин

Зилдон 10 mg
Поливинил алкохол
Талк
Титаниум диоксид (E171)
Макрогол 3350
Соја лецитин
Железен оксид жолт (E172)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

2 години.
Да не се употребува по истекот на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 25°C.
Лекот се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

PVC/Алуминиум блистер
Големина на пакување: 28 филм обложени таблети (4x7)/ кутија

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Нема посебни барања.

8. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ



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

9. **БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**
10. **ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

29.05.2012 година

10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Април 2017 година

