

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OLANZAPINE INVENT FARMA 5 mg dispersible tablets  
OLANZAPINE INVENT FARMA 10 mg dispersible tablets

ОДОБР. О!  
ДАТА " - 62620 / 11 2009

ОЛАНЗАПИН ИНВЕНТ ФАРМА 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
ОЛАНЗАПИН ИНВЕНТ ФАРМА 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

BY-20090513/

20. 11. 2009

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ОЛАНЗАПИН ИНВЕНТ ФАРМА 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата.  
Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 5 mg оланзапин (*olanzapine*).  
Помощни вещества: 27,31 mg лактоза монохидрат/диспергираща се в устата таблетка  
0,53 mg аспартам/диспергираща се в устата таблетка

ОЛАНЗАПИН ИНВЕНТ ФАРМА 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата.  
Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 10 mg оланзапин (*olanzapine*).  
Помощни вещества: 54,62 mg лактоза монохидрат/диспергираща се в устата таблетка.  
1,06 mg аспартам/диспергираща се в устата таблетка

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка.6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата: жълта, кръгла таблетка, със скосени краища.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на клиничното подобрене по време на продължително лечение при пациенти, показали начален терапевтичен отговор.

Оланзапин е показан за лечение на умерен до тежък маниен епизод.

Оланзапин е показан за профилактика на рецидиви на маниен епизод при пациенти с биполарно разстройство, при които по време на маниен епизод е бил постигнат клиничен отговор с оланзапин (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Възрастни

Шизофрения: Препоръчаната начална доза оланзапин е 10 mg/дневно.

Маниен епизод: Началната доза е 15 mg като единична дневна доза при монотерапия или 10 mg дневно при комбинирано лечение (вж. точка 5.1).

Профилактика на рецидив на биполярно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на маниен епизод, за профилактика на повторната им поява, се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нов епизод на мания, смесен епизод или епизод на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечението на шизофрения, маниен епизод и при профилактика на рецидиви на биполярно разстройство дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние в рамките на 5-20 mg/дневно. Повишаване на дозата до нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема без връзка с храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При преустановяване приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

OLANZAPINE INVENT FARMA таблетка, диспергираща се в устата, трябва да бъде поставена в устата, където тя бързо се диспергира в слюнката така, че да бъде лесно преглътната. Отстраняването от устата на цяла диспергираща се в устата таблетка е трудно. Тъй като диспергиращата се в устата таблетка е чуплива, тя трябва да бъде приета веднага след изваждането от блистера. Друга възможност е диспергирането ѝ в пълна чаша вода или друга подходяща напитка (портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе) непосредствено преди приема.

Оланзапин под формата на диспергираща се в устата таблетка е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, като притежава подобна скорост и степен на абсорбция. Той има същата дозировка и честота на приложение както оланзапин филмирани таблетки. Оланзапин таблетки, диспергиращи се в устата, може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

#### Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на оланзапин при деца и юноши под 18-годишна възраст поради недостатъчни данни за безопасността и ефективността. При краткосрочни проучвания при пациенти в юношеска възраст е докладвано значимо увеличение на телесното тегло, изменения в нивата на липидите и пролактина в сравнение с изпитвания при възрастни пациенти (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

#### Пациенти в напреднала възраст

Обикновено не се препоръчва по-ниска от обичайната начална доза (5 mg/дневно), но такава доза може да се има предвид при пациенти на и над 65 години тогава, когато клиничните фактори го налагат (вж. също точка 4.4).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

При такива пациенти трябва да се има предвид назначаване на по-ниска начална доза (5 mg). В случаи на умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh клас А или В) началната доза трябва да бъде 5 mg и да се увеличава само с повишено внимание.

#### Пол

Началната доза и дозовият диапазон не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон не е необходимо рутинно да се променят при непушачи спрямо пушачи.

Когато е налице повече от един фактор, забавящ метаболизма (женски пол, старческа възраст, непушач), трябва да се има предвид намаляване на началната доза. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.



Когато е необходимо повишаване на дозата с 2,5 mg, трябва да се използва оланзапин филмирани таблетки.

(Вж. също точка 4.5 и точка 5.2)

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество/а или към някое от помощните вещества.
- Пациенти, при които е известно, че има риск от появата на тесноъгълна глаукома.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотично лечение подобрене в клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва да бъдат строго наблюдавани в този период.

##### Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не е показан за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с плацеботретирани пациенти независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчносъдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и такива с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 1,3% спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчносъдови нежелани събития, са с предшестващи рискови фактори. Възраст > 75 години и съдов/смесен тип деменция са идентифицирани като рискови фактори за МСНС във връзка с лечението с оланзапин. В тези проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

##### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8), а оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизирани с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирования по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg/дневно и титриран до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

##### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотичен лекарствен продукт. Рядко са докладвани и случаи на НМС, свързани с приема на оланзапин.



Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотвяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци могат да включват повишение на креатининфосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и симптоми, показателни за НМС, или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин, трябва да бъде преустановен.

#### Хипергликемия и диабет

Рядко е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшествашо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства. Пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително OLANZAPINE INVENT FARMA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Теглото трябва да се мониторира редовно.

#### Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти, лекувани с оланзапин, в плацебо контролирани клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Промени в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително OLANZAPINE INVENT FARMA, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства.

#### Антихолинергична активност

Въпреки че при *in vitro* проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, опитът по време на клиничните проучвания, показва ниска честота на подобни случаи. Тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се той да бъде предписван с повишено внимание на пациентите с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и подобни състояния.

#### Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни повишавания на чернодробните трансминази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни състояния, свързани с ограничени чернодробни функционални резерви, или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALT и/или AST по време на лечението е необходимо проследяване и евентуално обмисляне на намаляване на дозата. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

#### Неутропения

Както и при другите невролептици, е необходимо внимание при пациентите, които по някаква причина са с нисък брой левкоцити и/или неутрофили, при пациентите, за които е известно, че получават продукти, водещи до неутропения, при пациентите с анамнеза за лекарствено индуцирано потискане на костния мозък/костномозъчна токсичност, при пациентите с потискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациентите със състояния на хипереозинофилия или миелопролиферативно заболяване. Неутропения обикновено се докладва често при едновременно приложение на оланзапин с валпроат (вж. точка 4.8).



### Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са докладвани много рядко (< 0,01) при рязко спиране на оланзапин.

### QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc интервала (QT корекция *Fridericia* [QTcF]  $\geq 500$  милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застой на сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагнезиемия.

### Тромбоемболизъм

Много рядко (< 0,01%) се съобщава за връзка във времето между лечение с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозния тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр. обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

### Общо действие върху ЦНС

Като се имат предвид основните ефекти на оланзапин върху ЦНС, необходимо е повишено внимание при комбинирането на продукта с други централнодействащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

### Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които могат да намалят гърчовия праг. Рядко са докладвани случаи на гърчове при такива пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са били с анамнеза за гърчове или рискови фактори за тяхната поява.

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на неочаквана дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на призна и или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в напреднала възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не се проучва дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).



### Лактоза

OLANZAPINE INVENT FARMA таблетки, диспергиращи се в устата, съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### Аспартам

OLANZAPINE INVENT FARMA таблетки, диспергиращи се в устата, съдържа аспартам, който е източник на фенилаланин. Той може да бъде вреден за пациентите с фенилкетонурия.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, вещества, които могат специфично да индуцират или инхибират този изоензим, могат да повлияят фармакокинетиката на оланзапин.

### Индукция CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрациите на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено повишаване клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин, ако е необходимо (вж. точка 4.2).

### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е съответно 52% и 108%. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли по-ниска начална доза. Намаляване на дозата на оланзапин трябва да се има предвид, в случай на започнато лечение с инхибитор на CYP1A2.

### Намаляване на бионаличността

Активният въглен намалява бионаличността на пероралния оланзапин с 50 до 60% и трябва да се приема най-малко 2 часа преди или след оланзапин.

Няма данни, че флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), единични дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Липсата на взаимодействие се потвърждава в *in vivo* проучвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от следните активни вещества: трициклични антидепресанти (повлияващи предимно групата CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не е установено взаимодействие на оланзапин с литий или бипериден при едновременното им приложение.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показва необходимост от корекция на дозата на валпроат след включването на оланзапин.

### Общо действие върху ЦНС



Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система. Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc интервала. (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма съответни добре контролирани проучвания върху бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, поради ограничения опит при хора, оланзапин трябва да се прилага по време на бременност само, ако потенциалната полза превишава потенциалния риск за плода.

Много рядко са докладвани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при деца, родени от майки, които са приемали оланзапин през третия триместър на бременността.

В проучване при здрави, кърмещи жени е установено, че оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция за кърмачето (mg/kg) при стационарни състояния е определена като 1,8% от дозата, приета от майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе появата на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай на управление на машини, включително моторни превозни средства.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Възрастни

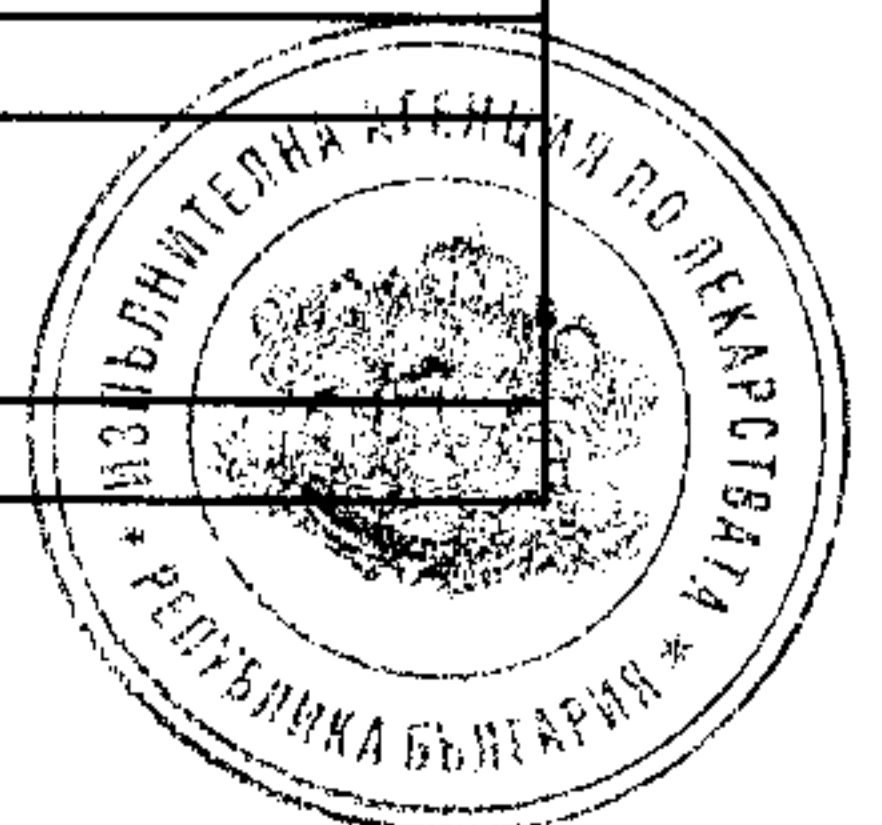
Най-често (наблюдавани при  $\geq 1\%$  от пациентите) докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансаминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани, както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ) редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ), много редки ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>			



Алергична реакция			
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теглото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване <sup>7</sup>
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на $QT_c$ (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
<b>Съдови нарушения</b>			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата		Панкреатит
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хапатцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			





			Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
			Затруднено уриниране
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
Приапизъм			
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>		Висока креатинфосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). Повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е много често и  $\geq 15\%$  спрямо изходното телесно тегло е често. Наддаване на  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло е много често при пациенти с продължителна експозиция.

<sup>2</sup> Средни повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17$  -  $< 6,2$  mmol) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol) са много чести.

<sup>4</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 5,56$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 7$  mmol/l). Промени в глюкозата на гладно спрямо граничните изходни стойности ( $\geq 5,56$  -  $< 7$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 7$  mmol/l) са много чести.

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е по-висока, но не и статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

<sup>7</sup> Остри симптоми като потене, инсомния, тремор, тревожност, гадене и повръщане са докладвани при внезапно спиране на оланзапин.

<sup>8</sup> Свързани клинични прояви (напр. гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

**Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)**

При пациентите, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HDL холестерол или



триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9-12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 4-6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция лечението с оланзапин се свързва с по-висока честота на смърт и мозъчносъдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са абнормна походка и падания. Често са наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

При клинични проучвания с пациенти с лекарственоиндуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болестта на Паркинсон, много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации.

При едно клинично проучване с пациенти с биполарно разстройство комбинираното лечение с валпроат и олапзапин води до честота на неутропенията от 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Олапзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с олапзапин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на остро лечението (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

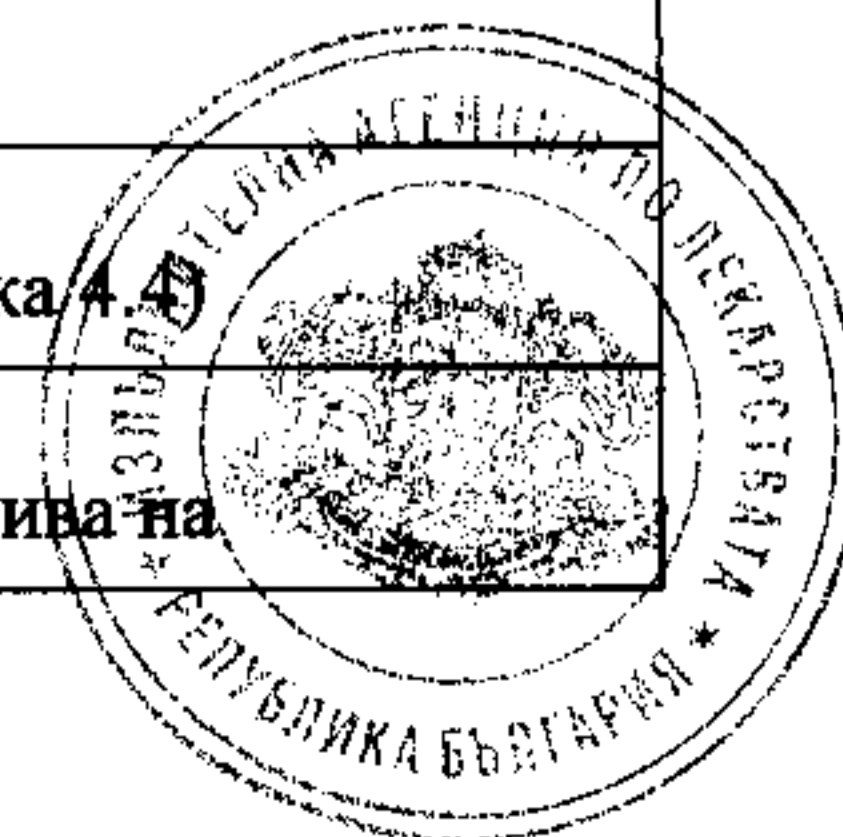
#### Деца и юноши

Олапзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на юношите с възрастните, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

Следната таблица обобщава нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти, или нежелани реакции, които са установени само при краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите в юношеска възраст, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Много чести: Повишаване на теглото <sup>9</sup> , повишени нива на триглицериди <sup>10</sup> , повишен апетит.
Чести: Повишени нива на холестерол <sup>11</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b> Много чести: Седиране (включително хиперсомния, летаргия, сомнолентност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести: Сухота в устата
<b>Хепато-билиарни нарушения</b> Много чести: Повишения на чернодробните трансминази (ALT/AST; вж. точка 4.4)
<b>Изследвания</b> Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на



<sup>9</sup> Повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е много често и  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е често. При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) приблизително половината пациенти юноши наддават  $\geq 15\%$ , а почти една трета наддава  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло. Сред пациентите юноши средното наддаване на тегло е най-голямо при пациентите, които изходно са със свръхтегло или със затлъстяване.

<sup>10</sup> Наблюдават се за нормални изходни нива на гладно ( $< 1,016 \text{ mmol/l}$ ), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ), и промени от референтните грани и в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$ ) до най-висока стойност ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>11</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39 \text{ mmol/l}$ ) до най-висока стойност ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39 - < 5,17 \text{ mmol/l}$ ) до най-висока стойност ( $> 5,17 \text{ mmol/l}$ ) са много чести.

<sup>12</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

## 4.9 Предозиране

### Признаци и симптоми

Много чести симптоми при предозиране (честота  $> 10\%$ ) включват тахикардия, възбуда/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и нарушение на съзнанието, вариращо от седиране до кома.

Други медицински значими последици на предозирането са делир, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ( $< 2\%$  от случаите на предозиране) и кардиопулмонал арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

### Лечение на предозирането

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Могат да бъдат показани стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка, приемане на активен въглен). Едновременното прилагане на активен въглен е показало намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и поддръжка на дихателната функция. Да не се използват адреналин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистична активност, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторингът на сърдечносъдовата система е необходимо за улавяне на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължат до възстановяването на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: антипсихотици, диазепини, охсазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Оланзапин е антипсихотично, антимаанейно и стабилизиращо настроението средство, което показва широк фармакологичен профил по отношение на множество рецепторни системи.

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ; < 100 nM) за серотонин 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; допамин D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; холинергични мускаринови рецептори m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>; алфа<sub>1</sub> адренергични; и хистаминови H<sub>1</sub> рецептори.

Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT<sub>2</sub>, отколкото към допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и по-голяма 5HT<sub>2</sub> активност в сравнение с D<sub>2</sub> активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторната функция (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, който е тест, показателен за антипсихотична активност в дози, по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

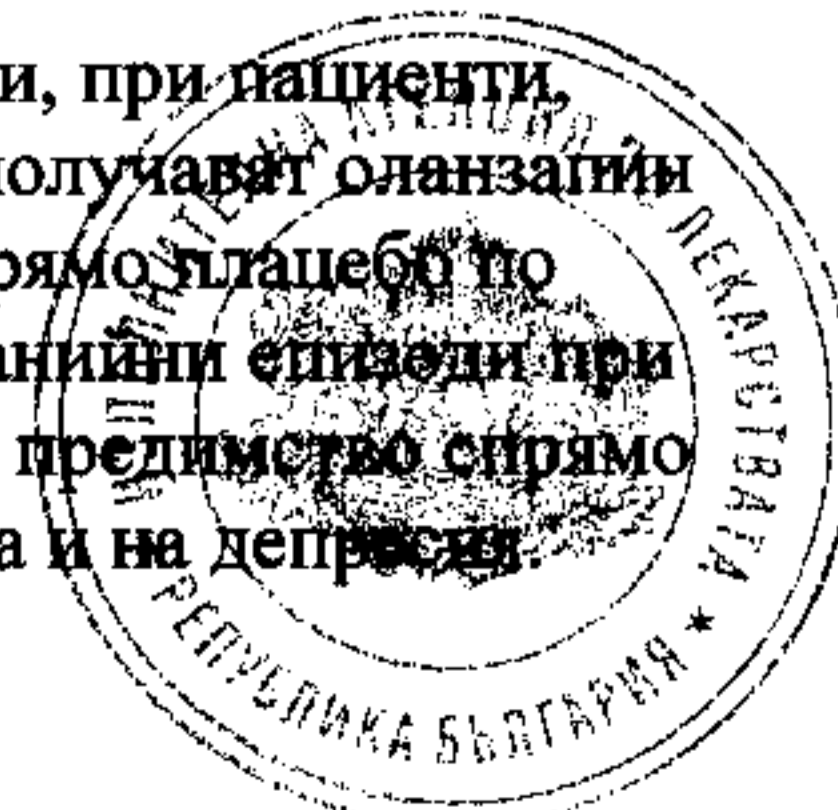
При проучвания с позитрон-емисионна томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в единична перорална доза (10 mg) показва по-голямо свързване с 5HT<sub>2A</sub> в сравнение с допаминовите D<sub>2</sub> рецептори. Освен това образно изследване чрез единична фотон-емисионна компютърна томография (SPECT) при пациенти с шизофрения показва, че при пациентите, чувствителни към оланзапин, има по-малко свързване с D<sub>2</sub> в стриатума в сравнение с пациентите, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

В две от две плацебо контролираните и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни, така и с отрицателни симптоми, оланзапин показва статистически значимо по-големи подобрения както на негативните, така и на позитивните симптоми.

В мултинационално, двойно-сляпо, сравнително проучване върху шизофренията, шизоафективните или подобни нарушения, включващо 1 481 пациенти с различна степен на свързани с това симптоми на депресия (изходна средна стойност 16,6 по скалата на Montgomery-Asberg за класифициране на депресията), проспективният вторичен анализ на промяната на изходния спрямо крайния резултат на настроението показва статистически значимо подобрение ( $p=0,001$ ) в полза на оланзапин (-6,0) спрямо халоперидол (-3,1).

При пациенти с маниен епизод или смесен епизоди при биполарно разстройство оланзапин показва по-висока ефективност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинастрий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също показва сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти, получили ремисия на симптомите на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В проучване с оланзапин в комбинация с литий или валпроат за минимум 2 седмици добавянето на оланзапин 10 mg (комбинирано лечение с литий или валпроат) е довело до по-голяма редукция на симптомите на мания в сравнение със самостоятелното приложение на литий или валпроат след 6 седмици.

В 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани след това да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.



При второ 12-месечно проучване при профилактика рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий и рандомизирани след това да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p = 0,055$ ).

При 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти, стабилизирани с оланзапин плюс лекарства, стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат не е статистически по-добро спрямо литий или валпроат самостоятелно по отношение забавяне на обострянето на биполарното разстройство, съгласно критериите за синдрома (диагнозата).

#### Педиатрична популация

Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефективност при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с биполарно разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Оланзапин таблетка, диспергираща се в устата, е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, с подобна скорост и степен на абсорбция. Оланзапин таблетки, диспергиращи се в устата, може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин. След перорално приложение средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

При здрави индивиди в напреднала възраст (65 години и повече) средният елиминационен полуживот е удължен в сравнение с по-младите индивиди (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, която се наблюдават при индивидите в напреднала възраст, не се отличава от тази при по-младите индивиди. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 години дози от 5 до 20 mg/дневно не са били свързани с някакъв различен профил на нежелани събития.

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 часа) в сравнение с този при мъжете, а клирънсът е редуциран (18,9 срещу 27,3 l/час). Въпреки това профилът на безопасност на оланзапин (5-20 mg) е сравним между жените ( $n=467$ ) и мъжете ( $n=869$ ).

Не е установена значима разлика в средния елиминационен полуживот (37,7 срещу 32,4 часа) или в клирънса (21,2 срещу 25,0 l/час) между пациентите с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс  $<10$  ml/min) и здравите индивиди. Проучванията показват, че около 57%



от белязания с радиоактивни изотопи оланзапин се установява в урината главно под формата на метаболити.

При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция средният елиминационен полуживот (39,3 часа) е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) - намален в сравнение със здрави непушачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час).

При непушачи (мъже и жени) средният елиминационен полуживот е удължен (38,6 спрямо 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 l/час) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в напреднала възраст, в сравнение с по-младите индивиди; при жените в сравнение с мъжете; както и при непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не са установени разлики във фармакокинетичните параметри при проучвания, проведени с европейци, японци и китайци.

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е приблизително 93% при концентрации в рамките от около 7 до около 1 000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумина и алфа-1 киселия гликопротеин.

#### Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

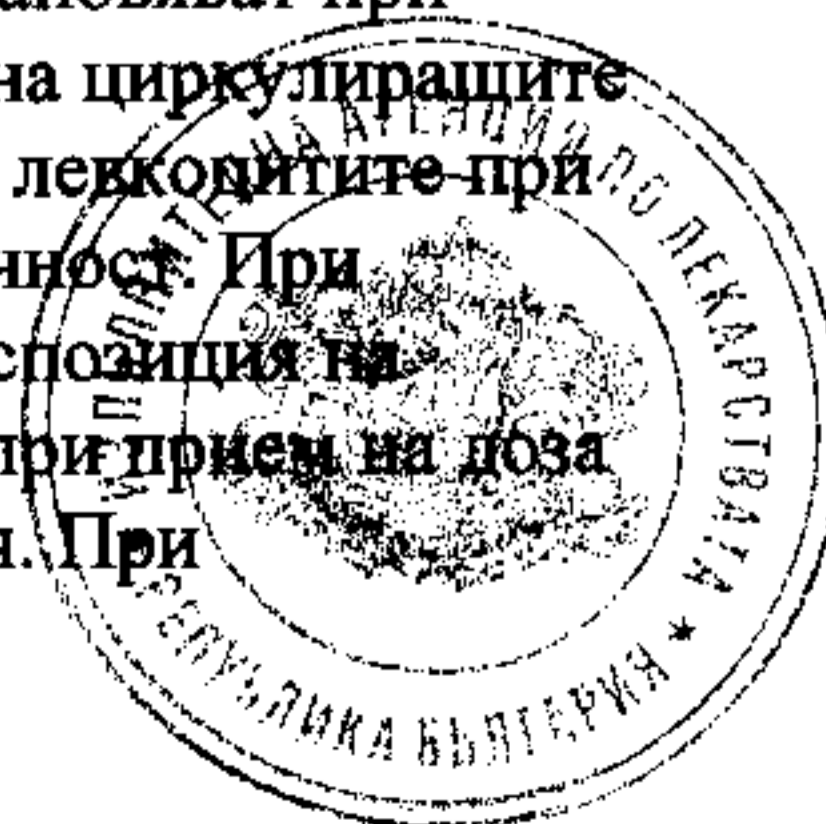
#### Остра (при единична доза) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачите са характерни за мощните невротептици: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулсии, саливация и потискане на наддаването. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg (за мишки) и 175 mg/kg (за плъхове). Кучетата понасят единична перорална доза до 100 mg/kg, без да се наблюдава летален изход. Към клиничните признаци спадат седирание, атаксия, тремор, ускорена сърдечна честота, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни единични перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а по-високите дози до непълна загуба на съзнание.

#### Токсичност при многократно приложение

В проучвания върху мишки с продължителност до 3 месеца и върху плъхове и кучета с продължителност до 1 година преобладаващите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. При плъховете са наблюдавани обратими ефекти, които са в резултат на повишени нива на пролактина и включват: намаляване теглото на яйчниците и матката, както и морфологични промени във влагалищния епител и в млечните жлези.

Хематологична токсичност: Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително доза-зависими понижения на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифични намаления на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват, обаче доказателства за костномозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/дневно (общата експозиция на оланзапин {площ под кривата} е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека при прием на доза от 12 mg), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При



цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенни ефекти. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половите цикли се засягат при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човека). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин, се наблюдават забавяне в развитието на плода и преходно намаляване нивата на активност на малките животни.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност при проведените пълни стандартни тестове, включващи тестове за бактериални мутации и *in vitro* и *in vivo* тестовете при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове водят до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Калциев силикат  
Частично заместена хидроксипропилцелулоза (E-463)  
Кросповидон В  
Аспартам (E-951)  
Аромат портокал  
Аромат банан  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Магнезиев стеарат (E-470)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

OLANZAPINE INVENT FARMA таблетки, диспергиращи се в устата, се предлагат в блистери от PA/Alu/PVC/Alu/PETP в кутии с 28, 35, 56 или 70 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Invent Farma S.L.,  
Avda. Barcelona 69,  
08970 Sant Joan, Depsí Barcelona,  
Испания

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. номер:

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември 2009 г.

