

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИРОПИЯ 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
IRROPIA 5 mg orodispersible tablets

ИРОПИЯ 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата
IRROPIA 10 mg orodispersible tablets

ИРОПИЯ 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата
IRROPIA 15 mg orodispersible tablets

ИРОПИЯ 20 mg таблетки, диспергиращи се в устата
IRROPIA 20 mg orodispersible tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа 5 mg оланзапин (*olanzapine*)

Помощни вещества: всяка диспергираща се в устата таблетка от 5 mg съдържа:
94,18 mg лактоза монохидрат,
1,25 mg аспартам.

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа 10 mg оланзапин (*olanzapine*)

Помощни вещества: всяка диспергираща се в устата таблетка от 10 mg съдържа:
188,37 mg лактоза монохидрат,
2,50 mg аспартам.

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа 15 mg оланзапин (*olanzapine*)

Помощни вещества: всяка диспергираща се в устата таблетка от 15 mg съдържа:
282,56 mg лактоза монохидрат,
3,75 mg аспартам.

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа 20 mg оланзапин (*olanzapine*)

Помощни вещества: всяка диспергираща се в устата таблетка от 20 mg съдържа:
376,75 mg лактоза монохидрат,
5 mg аспартам.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата

Иропия 5 mg

Жълта, до бледо жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка с шамповано „5” от едната страна.

Иропия 10 mg

Жълта, до бледо жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка с шамповано „10” от едната страна.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рев. № 20/20588/89/90/91

Разрешение № 11 - 20521-4/21.12.2012

Одобрение №



Иропия 15 mg

Жълта, до бледо жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка с шамповано „15” от едната страна.

Иропия 20 mg

Жълта, до бледо жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка с шамповано „20” от едната страна.

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 умерени до тежки манийни епизоди.

Оланзапин е показан за профилактика на рецидиви на маниен епизод при пациенти с биполярни разстройства, 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: препоръчителната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

Манийни епизоди: началната доза е 15 mg като еднократна дневна доза при монотерапия или 10 mg дневно при комбинирано лечение (вж. точка 5.1)

Профилактика на рецидив на биполярно разстройство: препоръчителната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди 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, манийни епизоди 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/ден. Повишаване на дозата до нива над препоръчителната начална доза се препоръчва, само след съответна клинична преоценка и трябва да става обикновено през интервали не по-малки от 24 часа.

Оланзапин може да се приема независимо от приема на храна, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При преустановяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Иропия таблетка, диспергираща се в устата трябва да се постави в устата, където бързо се диспергира в слюнката и така може лесно да се преглътне. Друга възможност е, непосредствено преди приема таблетката да се диспергира в пълна чаша вода или друга подходяща напитка (портокалов сок, ябълков сок, кафе или мляко).

Педиатрична популация



Оланзапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност. При краткосрочни проучвания при пациенти в юношеска възраст е докладвано за по-изразено повишаване 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).

Старческа възраст

В стандартната практика не е показана по-ниска от обичайната начална доза (5 mg/ден), но такава доза може да се има предвид при пациенти на и над 65 години тогава, когато клиничните фактори го налагат (вж. точка 4.4).

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пол

Началната доза и диапазонът на дозиране не е необходимо рутинно да се променят при жени, спрямо тези при мъже.

Пушачи

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

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество 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 подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани стриктно 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 мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа 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, недोхранване 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 плацебо-третираните пациенти независимо от тези рискови фактори.

От същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавани са



3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (1,3% спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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 се докладва за 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 стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg/ден и титриран до максимум 15 mg/ден по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално живото-застрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. 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, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци могат да включват повишение на креатин фосфокиназата, 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 свързани с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теллото, 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 *оланзапин таблетки, диспергиращи се в устата*, 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. Теллото 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). Промените 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 *оланзапин таблетки, диспергиращи се в устата*, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. при започване, 12 седмици след това и на всеки 5 години.

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



препоръчва се той да бъде предписван с повишено внимание на пациентите с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и подобни състояния.

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните трансминази, аланин аминотрасфераза (ALAT) и аспартат аминотрансфераза (ASAT), особено в началото на лечението.

Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени ALAT и/или ASAT, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALAT и/или ASAT 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

Необходимо е внимание при пациенти, 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 подтискане на костния мозък/костно-мозъчна токсичност, при пациентите с подтискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациентите с хиперезинофилия или миелопролиферативни заболявания. Неутропения обикновено се наблюдава 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 по Fridericia [QTcF] ≥ 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, застойна 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 БТЕ, 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.

Гърчове



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 най-много до една година оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци 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 старческа 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.

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано за случай на внезапна сърдечна смърт. В ретроспективно обсервационно кохортно проучване рискът от предполагаема внезапна сърдечна смърт при пациенти, лекувани с оланзапин, е приблизително два пъти по-висок от риска при пациентите, които не употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

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 са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Фенилаланин Оланзапин таблетки, диспергиращи се в устата съдържат аспартам, източник на фенилаланин. Може да е вреден за хора с фенилкетунория.

Лактоза

Оланзапин таблетки, диспергиращи се в устата съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, дефицит на Lapp-лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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, веществата които могат специфично да индуцират или инхибират този изoenзим могат да повлияят фармакокинетиката на оланзапин.

Индуциране на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрацията 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 (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 непушачки 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 непреки 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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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 ограниченият опит при хора, оланзапин трябва да се прилага по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Новородени, изложени на антипсихотици (включително Оланзапин) по време на третия триместър на бременността, са изложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варираща по тежестта и



продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или хранително разстройство. Следователно, новородените трябва да се наблюдават внимателно.

Кърмене

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 по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до появата на сънливост или замаяване, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай на управление на машини, включително моторни превозни средства.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) съобщените 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 трансминази (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 реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
			Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			
Наддаване на тегло ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, при които в повечето случаи са докладвани анамнестични данни



			за гърчове или рискови фактори за поява на гърчове. Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирни смущения) Късна дискинезия Симптоми на прекратяване ⁷
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрила ция, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			
	Ортостатична хипотония	Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи запек и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност, алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Задръжка на урината, Инконтиненция	Затруднено уриниране
Бременност, пуерпериум и перинатални състояния			
			Неонатален синдром



			на отнемане на лекарството (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
	Еректилна дисфункция при мъже, намалено либидо при мъже и жени	Аменорея, уголемяване на гърдите, галакторея при жените, гинекомастия, уголемяване на гърдата при мъжете	Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения, оток	умора,	
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸		Високи стойности на креатинфосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

¹ Клинично сигнификантно повишаване на теглото е наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 47 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ спрямо изходното телесно тегло е много често (22.2%), $\geq 15\%$ е често (4.2%), а $\geq 25\%$ е нечесто (0,8%). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) е много често наддаване $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ от изходното им телесно тегло (съответно 64,4%, 31,7% и 12,3%).

² 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.

³ 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.

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

⁵ 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.

⁶ В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с тигрирани 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.

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

⁸ В клинични проучвания до 12 седмици плазмените концентрации на пролактин превишават горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30 % от лекуваните с оланзапин пациенти, които имат нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти повишенията на стойностите обикновено са умерени и остават под двукратната стойност на горната граница на нормалния диапазон. При пациенти с шизофрения средните промени в нивото на пролактин намаляват при продължително лечение, докато при пациенти с други диагнози са наблюдавани незначителни увеличения. Средните промени са умерени. В повечето случаи при пациентите, лекувани с оланзапин, потенциално свързаните с гърдата и менструалния цикъл клинични прояви (като аменорея, уголемяване на гърдите, галакторея при жените и гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъжете) са по-чести.



Потенциално свързаните със сексуалната функция нежелани реакции (напр. еректилна дисфункция при мъже и намалено либидо при двата пола) са наблюдавани често.

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 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 мозъчно-съдови 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 лекарствено индуцирана (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 биполарна мания комбинираното лечение с валпроат и оланзапин води до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Оланзапин, 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 съобщавано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (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

Оланзапин 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 сравними експозиции. Степента на покачване на теглото и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо покачване на теглото, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

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

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Повишаване на теглото⁹, повишени нива на триглицериди¹⁰, повишен апетит

Чести: Повишени нива на холестерол¹¹



<p>Нарушения на нервната система</p> <p><i>Много чести:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения</p> <p><i>Чести:</i> Сухота в устата</p>
<p>Хепато-билиарни нарушения</p> <p><i>Много чести:</i> Повишения на чернодробните трансминази (ALAT/ASAT; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания</p> <p><i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹²</p>

⁹След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 22 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло (kg) е много често (40.6%), $\geq 15\%$ от изходното телесно тегло е често (7.1%), а $\geq 25\%$ е често (2.5%). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89.4% наддават $\geq 7\%$, 55.3% наддават $\geq 15\%$, а 29.1% наддават $\geq 25\%$ от изходното си телесно тегло.

¹⁰Наблюдават 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 граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ($\geq 1.016 \text{ mmol/l}$ - $< 1.467 \text{ mmol/l}$) до най-висока стойност ($\geq 1.467 \text{ mmol/l}$).

¹¹Промени 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 (≥ 4.39 - < 5.17 до най-висока стойност ($\geq 5.17 \text{ mmol/l}$) са много чести.

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Като много чести симптоми при предозиране (честота $> 10\%$) се 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) кардиопулмонарен 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 приложени 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 поддържане на дихателната функция. Да не се използват адреналин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистична активност, като се



стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторирането на сърдечно-съдовата система е необходимо за установяване на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Оланзапин е антипсихотично, антимаанерно 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 $5\text{HT}_{2A/2C}$, 5HT_3 , 5HT_6 ; допамин D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; холинергични мускаринови рецептори M_1 - M_5 ; алфа 1 -адренергични; и хистаминови H_1 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_2 , отколкото допаминовите D_2 рецептори и по-голяма 5HT_2 активност в сравнение с D_2 активността при *in vivo* модели.

Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A_{10}) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A_9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което 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 при „анксиолитичен“ тест.

При проучвания с позитрон-емисионна томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) показва по-голямо свързване с 5HT_{2A} , в сравнение с допаминовите D_2 рецептори. Освен това, образно изследване чрез еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) при пациенти с шизофрения показва, че при пациентите чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D_2 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-контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни, така и отрицателни симптоми, оланзапин показва статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполярни разстройства, оланзапин показва по-висока ефикасност, както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинарий (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 симптоми 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 (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.



В 12 месечно проучване за профилактика на рецидиви , при пациенти с манийни епизоди, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани 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 за профилактика на рецидиви , при пациенти с манийни епизоди,, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви 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 лекарство стабилизиращо настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин, съвместно с литий или валпроат не е статистически значително по-добро спрямо литий или валпроат самостоятелно, по отношение забавяне на рецидиви на биполарното разстройство, съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефикасност 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/ден. 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 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 старческа възраст (65 г. 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 старческа възраст не се отличава от тази при по-младите индивиди. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 г. дози от 5 до 20 mg/ден не са били свързани с някакъв различен профил на нежелани събития.

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,2 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 спрямо 32,4 часа), както и в клирънса (21,2 спрямо 25,0 l/час) между пациентите с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <10 ml/min) и здравите индивиди. Проучване за баланса на масата показва, 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 старческа 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 е установена разлика във фармакокинетичните параметри при проучвания, проведени с европейци, японци и китайци.

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е 93% при концентрации в рамките от 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 еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно прилагане

В проучвания върху мишки с продължителност до 3 месеца и върху плъхове и кучета с продължителност съответно до 1 година, преобладаващи 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 дозозависимо понижение на хемоглобина



левкоцити при мишки и неспецифично намаление 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/ден (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 дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативното поведение на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга 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 наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност, при проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест 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

Калциев карбонат (който се състои от прежелатинизирано царевично нишесте и царевично нишесте)

Лактоза монохидрат

Кросповидон (тип А)

Аспартам (E951)

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни ленти от Alu/Alu фолио, поставени в картонени опаковки, всяка съдържаща 28 таблетки, диспергиращи се в устата.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РОМАСТРУ ТРЕЙДИНГ ЕООД
1404, гр.София, бул."България" № 81, вх.В, ет.5, офис 13
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

