

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Парнасан 5 mg филмирани таблетки
Парнасан 10 mg филмирани таблетки

Parnassan 5 mg film-coated tablets
Parnassan 10 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Характеристика на продукта - Приложение I	
Клас. Рег. №	20080495/92
Разрешение №	26788-9, 19-08-2014
Съставител: _____	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5; 10 mg оланзапин (*olanzapine*).

Помощни вещества с известно действие:

Една филмирана таблетка съдържа съответно 108,345; 216,690 mg лактоза монохидрат и 0,12; 0,24 mg лецитин соя.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Парнасан 5 mg филмирани таблетки – продуктът представлява бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с надпис "N24" от едната страна, с диаметър 8 mm.

Парнасан 10 mg филмирани таблетки – продуктът представлява бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с надпис "N26" от едната страна, с диаметър 10 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Парнасан е показан за лечение на шизофрения.

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

Парнасан е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

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

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



Профилактика на рецидиви при биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/ден. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторното им развитие се препоръчва продължаване на терапия в същата доза. При получаване 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 разстройства на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалния клиничен статус, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата над препоръчваната начална доза се допуска само след внимателна клинична преценка и най-общо през интервали не по-малки от 24 часа.

Педиатрична популация

Парнасан не се препоръчва за употреба от деца и подрастващи на възраст под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността му. При изпитвания с кратка продължителност при подрастващи пациенти е съобщавано за по-голяма честота на напълняване, промяна в нивата на мастите и пролактина спрямо изпитвания при възрастни пациенти (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2)

Възрастни пациенти

Обикновено не се препоръчва по-ниска начална доза (5 mg/ден), но такава доза може да се има предвид при пациенти на възраст над 65 години, когато клиничната картина го изисква (вж. точка 4.4.)

Пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения:

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

Пол

При жените началната доза и дозовите нива обикновено не трябва да се променят спрямо дозите при мъже.

Пушачи

Началната доза и дозовите нива обикновено не трябва да се променят при пушачи в сравнение с тази при непушачи.

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

(Вж. точки 4.5. и точка 5.2)

Начин на приложение

Оланзапин може да се приема без връзка с хранене, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При спиране на лечението с оланзапин трябва да се има предвид постепенно намаляване на дозата.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Таблетките Парнасан съдържат соев лецитин. Пациентите, които са алергични към соя, не трябва да приемат това лекарство.
- Пациенти, за които е известно, че има риск от закрито-ъгълна глаукома.



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на лечение с антипсихотици подобрение в клиничното състояние на пациента може да се получи след няколко дни до няколко седмици. През този период пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения:

Парнасан няма разрешено показание за лечение на свързана с деменция психоза 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 (продължителност 6-12 седмици) при възрастни пациенти (средна възраст 78 години) със свързана с деменция психоза и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано двукратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е била свързана с дозировката на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или продължителността на лечението. Рисковите фактори, които предразполагат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват >65 години, дисфагия, седация, нарушено хранене и дехидратация, белодробни състояния (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременно употреба на бензодиазепини. Честота на смъртните случаи е била по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин в сравнение с плацебо, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани лекарствени събития (МСНЛС, напр. инсулт, предходни нарушения на мозъчното кръвообращение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е трикратно увеличаване на МСНЛС при пациенти, лекувани с оланзапин в сравнение с плацебо (съответно 1,3 спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин и плацебо, при които са регистрирани МСНЛС, са имали предшестващи рискови фактори. Възраст >75 години и съдова/смесена форма на деменция са били идентифицирани като рискови фактори за МСНЛС във връзка с лечението с оланзапин. В тези проучвания не е установена ефективността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

Не се препоръчва употребата на Парнасан при лечение на психози, свързани с лечение с допаминови агонисти, при пациенти с болест на Паркинсон. В клинични проучвания влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации са съобщавани много често и по-често в сравнение с плацебо при лечение на психотични симптоми (вж. точка 4.8), а оланзапин не е бил по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези изпитвания при пациентите първоначално се е изисквало да бъдат стабилни при най-ниската ефективна доза от антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и оставени на същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозировка по време на изпитването. Оланзапин е започнат с 2,5 mg дневно и титриран до не повече от 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Съобщавани са редки случаи на НМС, свързани с оланзапин.

Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес, данни за отклонение в автономната нервна система (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотявания и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителни признаци включват повишена креатин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза), както и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци или симптоми показателни за НМС, или наличието на неясно температурно състояние, без други клинични прояви на НМС, всички антипсихотични лекарства, включително и оланзапин, трябва да се спрат.

Хипергликемия и диабет



Нечесто е съобщавано хипергликемия или обостряне на диабет понякога свързано с кетоацидоза или кома, включително и с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано повишаване на теглото преди това, което може да бъде предразполагащ фактор. Необходимо е съответно клинично наблюдение според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например измерване на кръвната захар на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това ежегодно. Пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, 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, например на изходно ниво, на 4-та, 8-та и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин, и след това на всеки три месеца.

Промени в нивата на липиди

В плацебо-контролирани клинични изпитвания нежелани промени в нивата на липиди са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин (вж. точка 4.8). Промените в нивата на липиди трябва да се коригират както е подходящо от клинична гледна точка, 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, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това на всеки 5 години.

Антихолинергична активност

Въпреки че при ин витро проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, опитът от клиничните изпитвания доказва, че честотата на възникване на подобни инциденти е ниска. Тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се той да бъде изписван с повишено внимание на пациенти с хипертрофия на простата или паралитичен илеус и сродни състояния.

Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни покачвания на чернодробните аминотрансфери, АЛАТ и АСАТ, особено в ранния етап на лечението. Повишено внимание се изисква и организиране на проследяване при пациентите с повишени АЛАТ и/или АСАТ, при които се наблюдават признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при пациенти с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични медикаменти.

В случаите, когато е диагностициран хепатит (вкл. хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) трябва да бъде прекъснато лечението с оланзапин.

Неутропения

Необходимо е внимание при пациентите, които по някаква причина са с по-нисък брой на левкоцитите и/или неутрофилите, при пациенти, за които е известно, че получават лекарства, причиняващи неутропения, при пациенти с анамнеза за потискане на костния мозък/костно-мозъчна токсичност, индуцирани от лекарства, при пациенти с потискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациенти с хиперезинофилия или миелопролиферативни заболявания. Неутропения обикновено се наблюдава при едновременно приложение на оланзапин с валпроат (вж. точка 4.8).

Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, напрегнатост, гадене или повръщане са докладвани рядко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), когато оланзапин се прекъсва изведнъж.

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (Fridericia QT корекция [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ниво при пациенти с изходно ниво на QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани



с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Трябва 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 с вроден синдром на удължен QT-интервал, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

Тромбоемболизъм

Нечесто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) е съобщавано за временна връзка на лечението с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозен 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 първичните ефекти на оланзапин върху ЦНС, трябва да се внимава при комбинирането с други централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е оланзапин да антагонизира ефектите на директните и индиректни агонисти на допамина.

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или изложени на фактори, които могат да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, когато са лекувани с оланзапин. При повечето от тези случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност една година или по-малко от година оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на възникнала по време на лечението дискинезия. Все пак рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителната експозиция и затова, ако се проявят признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин, е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Тези симптоми 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 е наблюдавана нечесто ортостатична хипотония. Както и при другите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично измерване на кръвното 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.

Педиатрична популация

Парнасан не е показан за употреба при лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително повишаване на телото, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Дългосрочните последствия, свързани с тези събития, не се проучвани и остават неизвестни (вж. точки 4.8 и 5.1).



Лактоза

Парнасан таблетка съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, дефицит на Lapp лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Соя

Парнасан таблетки съдържа соев лецитин. Пациентите, които са алергични към соя, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие 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 на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да се индуцира от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до намаляване на концентрациите на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличаване на клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично мониториране и при необходимост може да се обмисли увеличаване на дозата на оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличение на C_{max} на оланзапин след прилагане на флувоксамин е било 54 % при жени непушачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличение на AUC на оланзапин е било респективно 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или други инхибитори на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли по-ниска начална доза на оланзапин. Намаляване 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 оралния оланзапин с 50% до 60% и трябва да се приема поне 2 часа преди или след оланзапин.

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на директните и индиректните допаминови агонисти.

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следователно не се очаква специално взаимодействие, както се потвърждава в *in vivo* проучвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от описаните по-долу активни вещества: трициклически антидепресанти (повлияващи предимно метаболитния път CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Оланзапин не е показал взаимодействие при едновременно прилагане на оланзапин с литий или бипериден.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показва необходимост от корекция на дозировката на валпроат след включване едновременно на оланзапин.



Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти, които могат да доведат до депресия на централната нервна система.

Не се препоръчва едновременната употреба 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 с повишено внимание едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при 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, тъй като опитът при хора е ограничен, оланзапин трябва да се използва по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително оланзапин) през третия триместър на бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Кърмене

В проучване на перорален оланзапин при здрави кърмачки оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция при кърмачета (mg/kg) в стационарно състояние е изчислена на 1,8 % от дозата, която е приела 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 причини сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени във връзка с управлението на машини, включително моторни превозни средства.

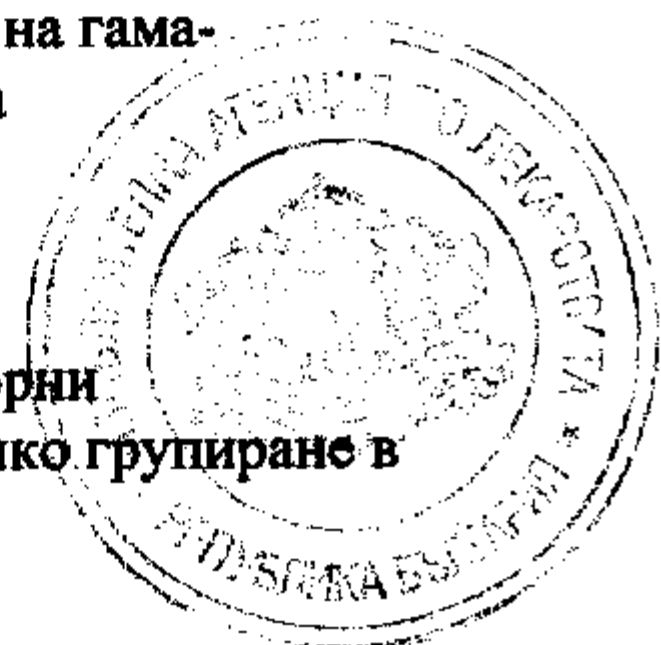
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възрастни пациенти

Най-често съобщаваните (при $\geq 1\%$ от пациентите) нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин в клинични изпитвания, са сънливост, повишаване на теглото, еозинофилия, повишени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, повишен апетит, замаяност, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотензия, антихолинергични ефекти, преходи асимптоматично повишаване на нивата на чернодробните аминотрансфери (вж. точка 4.4), обрив, астения, изтощение, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и едема.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в

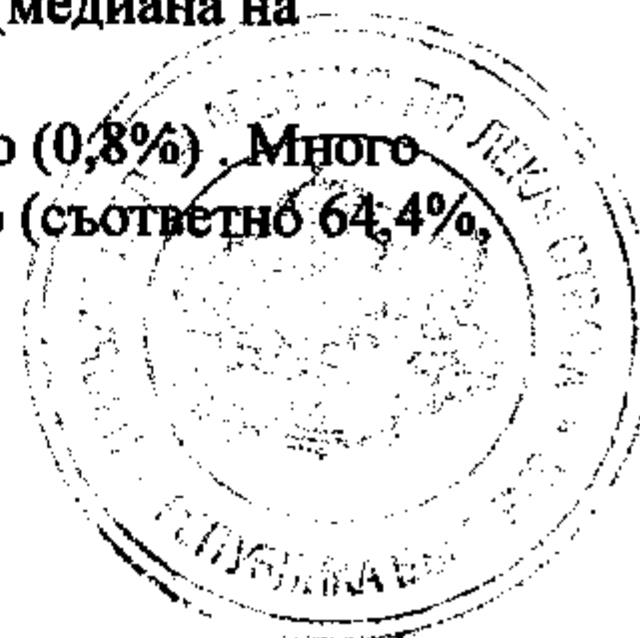


зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
		Свръхчувствителност ¹¹	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на телото 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) ¹¹	Хипотермия
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, при които в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирания) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7, 12}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
		Епистаксис ⁹	
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QTc – интервала (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи констипация и сухота в устата	Подуване на корема ⁹	Панкреатит ¹¹
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни		Хепатит (включително хепатоцелуларно,

	повишения на чернодробните трансаминази (АЛАТ, АСАТ), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Инконтиненция на урината, ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатинфосфокиназа ¹¹ Висока стойност гама-глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			
			Синдром на отнемане на лекарственото средство при новороденото (вж. точка 4.6)

¹ Клинично сигнификантно повишаване на теглото е наблюдавано през всички изходни стойности 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%). Много често пациенти наддават $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ от изходното си телесно тегло (съответно 64,4%, 31,7% и 12,3%) при дългосрочна експозиция (поне 48 седмици).



² Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-големи при пациенти без данни за нарушение на регулация на липидите на изходно ниво.

³ Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ($<5,17 \text{ mmol/l}$), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Промени в нивата на общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 5,17 - <6,2 \text{ mmol/l}$) до най-висока стойност ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) са много чести.

⁴ Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ($<5,56 \text{ mmol/l}$), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Промени в глюкозата на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 5,56 - <7 \text{ mmol/l}$) до най-висока стойност ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) са много чести.

⁵ Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ($<1,69 \text{ mmol/l}$), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$). Промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 1,69 \text{ mmol/l} - <2,26 \text{ mmol/l}$) до най-висока стойност ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$) са много чести.

⁶ В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е числено по-висока, но без статистически значима разлика, в сравнение с плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти се наблюдава по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липса на подробна информация относно анамнезата за минали отделни остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения, понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин предизвиква по-малко случаи на тардивна дискинезия и/или други тардивни 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.

⁹ Нежелано събитие, установено от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹⁰ Както е оценено от измерените стойности от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹¹ Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с определена честота, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин.

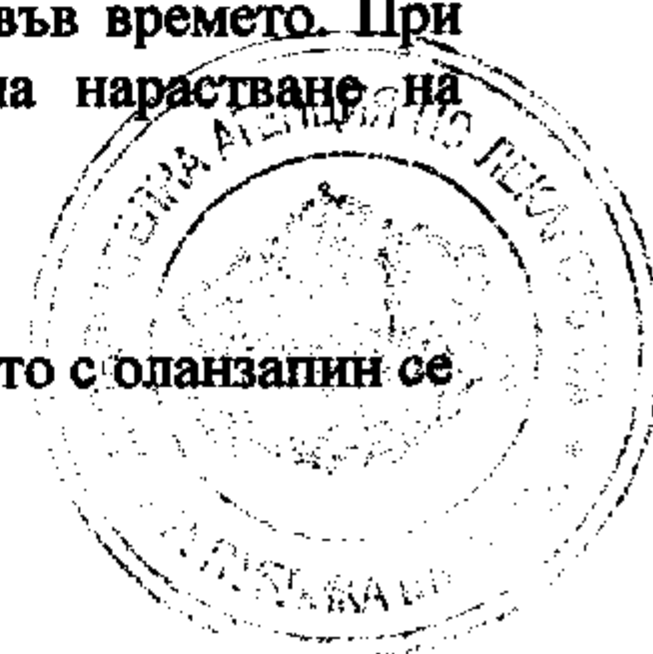
¹² Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с изчислена честота на горната граница на 95% доверителен интервал, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин.

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

Делът на пациентите с нежелани клинично значими промени в повишаването на теглото, глюкозата, общия/LDL/HDL холестерол или триглицеридите, се увеличава във времето. При възрастни пациенти, които завършват 9-12 месечно лечение, степента на нарастване на средните нива на глюкоза в кръвта се забавя 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 Parkinson, 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 неутропения 4,1%; потенциален допринасящ 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 докладвано 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 остро лечението (до 6 седмици). Продължително 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.

Педиатрична популация

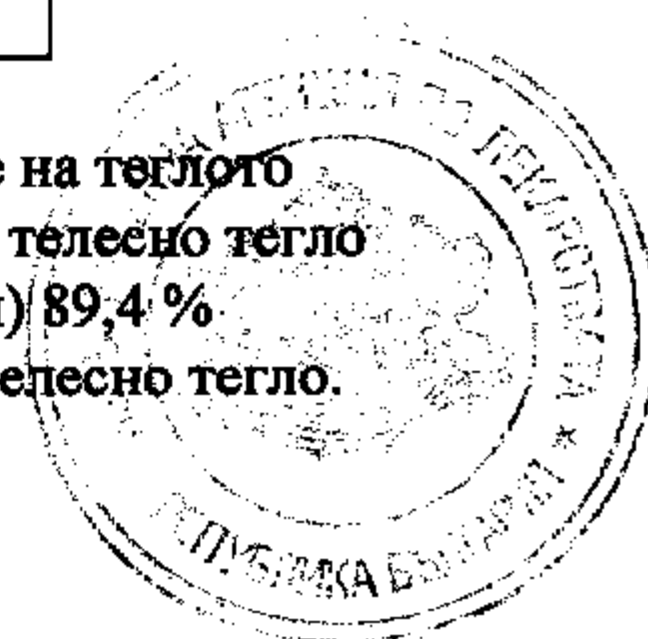
Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания с дизайн за сравняване на юноши и възрастни, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

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 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 възрастните при сравними експозиции. Степента на повишаване на теглото и делът на пациентите в юношеска възраст, които имат клинично значимо повишаване на теглото, са по-големи при дългосрочна 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 ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото ¹³ , повишени нива на триглицериди ¹⁴ , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол ¹⁵
Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата
Хепато-билиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишение на чернодробните трансаминази (АЛТ/АСАТ; вж. точка 4.4)
Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин ¹⁶ .

¹³ След 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 (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.



¹⁴ Наблюдават се при нормални изходни нива на гладно ($<1,016 \text{ mmol/l}$), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$), и промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 1,016 \text{ mmol/l} - <1,467 \text{ mmol/l}$) до най-висока стойност ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$).

¹⁵ Промени в общия холестерол на гладно от нормални изходни нива ($<4,39 \text{ mmol/l}$) до най-висока стойност ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) са наблюдавани често. Промени в общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 4,39 - <5,17 \text{ mmol/l}$) до най-висока стойност ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) са много чести.

¹⁶ Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Много честите симптоми при предозиране (честота $> 10\%$) включват тахикардия, възбуда/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и намалено ниво на съзнание, вариращо от седация до кома.

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

Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва индуциране на еметизис. Могат да предписват стандартните процедури за лечение на предизирането (стомашна промивка, прием на активен въглен). Доказано е, че едновременният прием на активен въглен намалява оралната бионаличност с 50-60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на функцията на жизненоважните органи в съответствие с клиничното състояние, включващо лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и поддръжка на дихателната функция. Да не се използват епинефрин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторирането на сърдечно-съдовата система е необходимо за откриване на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Фармакодинамични ефекти



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 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показват 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, съответстващ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5 HT₂, отколкото към допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5-HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели.

Електрофизиологични изследвания доказват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност, в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия – ефект, показателен за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

В проучвания с еднократна перорална доза (10 mg) с позитрон-емисионна томография (ПЕТ) при доброволци, оланзапин е предизвикал по-голямо заемане на 5 HT_{2A}, отколкото на допамин D₂ рецепторите. Освен това, при проучване с изображения от еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) на пациенти с шизофрения, е наблюдавано, че при пациентите с отговор на оланзапин има по-ниско заемане на D₂ в стриатума, отколкото при някои други антипсихотични пациенти и пациенти, които се повлияват от рисперидон, и е сравнимо с пациентите, които се повлияват от клозапин.

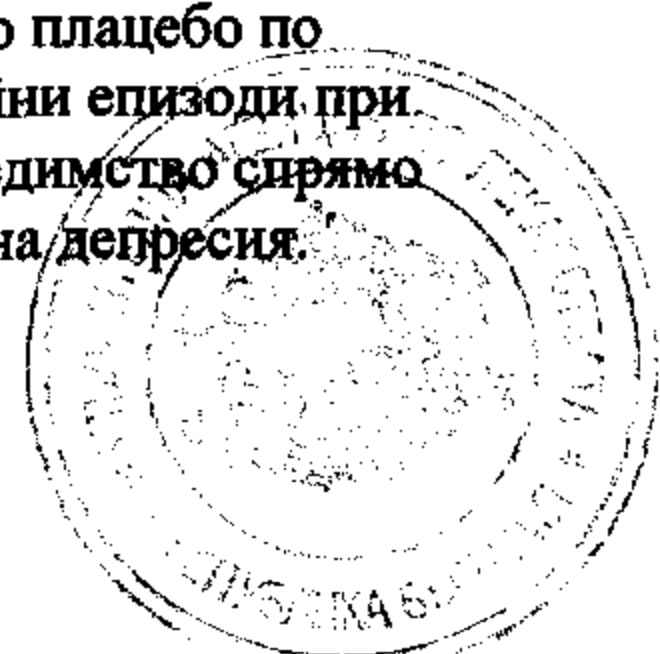
Клинична ефикасност и безопасност

В две от две плацебо-контролирани и две от три контролирани с компаратор изпитвания с над 2 900 пациенти с шизофрения, показали положителни и негативни симптоми, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-голямо подобрене на негативните и на положителните симптоми.

В многонационално, двойно-сляпо, сравнително проучване върху шизифренията, шизоафективните или подобни нарушения, 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), проспективният вторичен анализ на промяната на изходния спрямо крайния резултат на настроението, показва статистически значимо подобрене ($p=0,001$) 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 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 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

Абсорбция

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.

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93 % при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумина и с α 1-киселия гликопротеин.

Биотрансформация

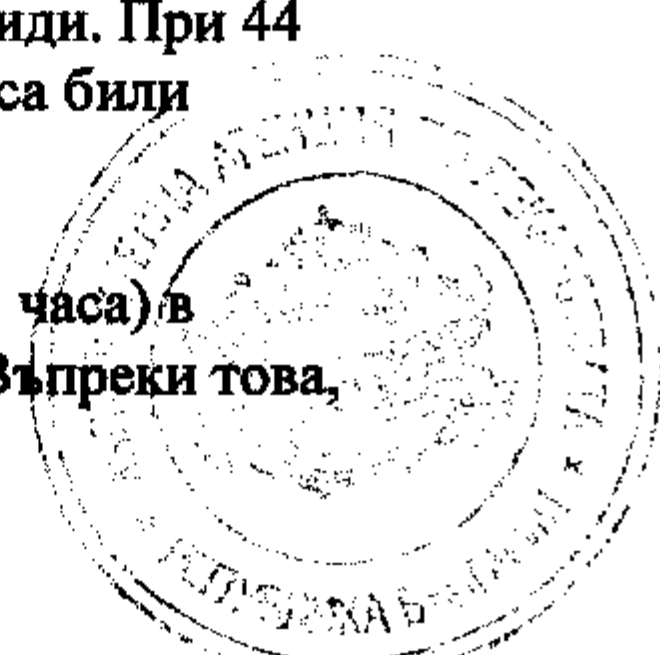
Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита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

Елиминиране

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 наблюдава 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 никакъв 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).

Бъбречно увреждане

Не е установена значима разлика в средния елиминационен полуживот (37,7 спрямо 32,4 часа) или в клирънса (21,2 спрямо 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.

Пушачи

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.

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 гризачи са характерни за мощните антипсихотични съединения: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, саливация и потискане на наддаването на тегло. Медианата на леталните дози е приблизително 210 mg/kg (при мишки) и 175 mg/kg (при плъхове). Кучетата понасят еднократни перорални дози до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Клиничните признаци включват седация, атаксия, тремор, повишена сърдечна честота, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а по-високи дози – до непълна загуба на съзнание.

Токсичност при многократно прилагане

В проучвания при мишки с продължителност до 3 месеца и при 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. Обратимите ефекти, съответстващи на повишени нива на пролактин при плъхове, включват намаляване на 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-зависимо понижени на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват, обаче, доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, третирани с дози от 8 или 10 mg/kg/дневно (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека при прием на доза от 12 mg), се развива 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 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хора), а репродуктивните параметри се засягат при плъхове, на които е давана доза 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при хора). В поколението на плъхове, на които е даван оланзапин, се наблюдават забавяне в развитието на плода и преходно намаляване на нивото на активност при малките животни.

Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност, при пълния набор проведени стандартни тестове, включващи тестове за бактериални мутации и *in vitro* и перорални *in vivo* тестове при бозайници.

Карциногенност

Въз основа на резултатите от проучванията при перорално приложение при мишки и плъхове е направено заключението, че оланзапин не е карциногенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Кросповидон (тип А)

Микрокристална целулоза

Лудипрес: (Лактоза монохидрат; Повидон К30; Кросповидон (тип А))

Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката:

ОПАДРАЙ АМВ ОУ-В-28920 бяло:

Поливинилов алкохол – частично хидролизиран

Титанов диоксид (E171)

Талк (E 553b)

Лецитин (соев) (E 322)

Ксантанова гума (E 415)

6.2 Несъвместимости

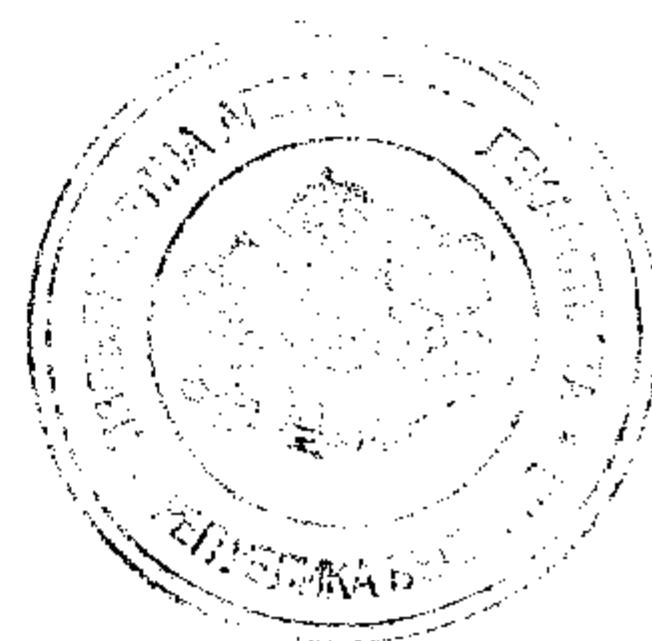
Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да не се съхранява над 25°C.



6.5 Данни за опаковката

Парнасан 5 mg филмирани таблетки. Филмираните таблетки са опаковани в OPA/Al-PVC/Al блистерни опаковки, съдържащи 10 таблетки. В една картонена кутия има 3 блистера.

Парнасан 10 mg филмирани таблетки. Филмираните таблетки са опаковани в OPA/Al-PVC/Al блистерни опаковки, съдържащи 10 таблетки. В една картонена кутия има 3 или 9 блистера.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest,
Gyömrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

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

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2014

