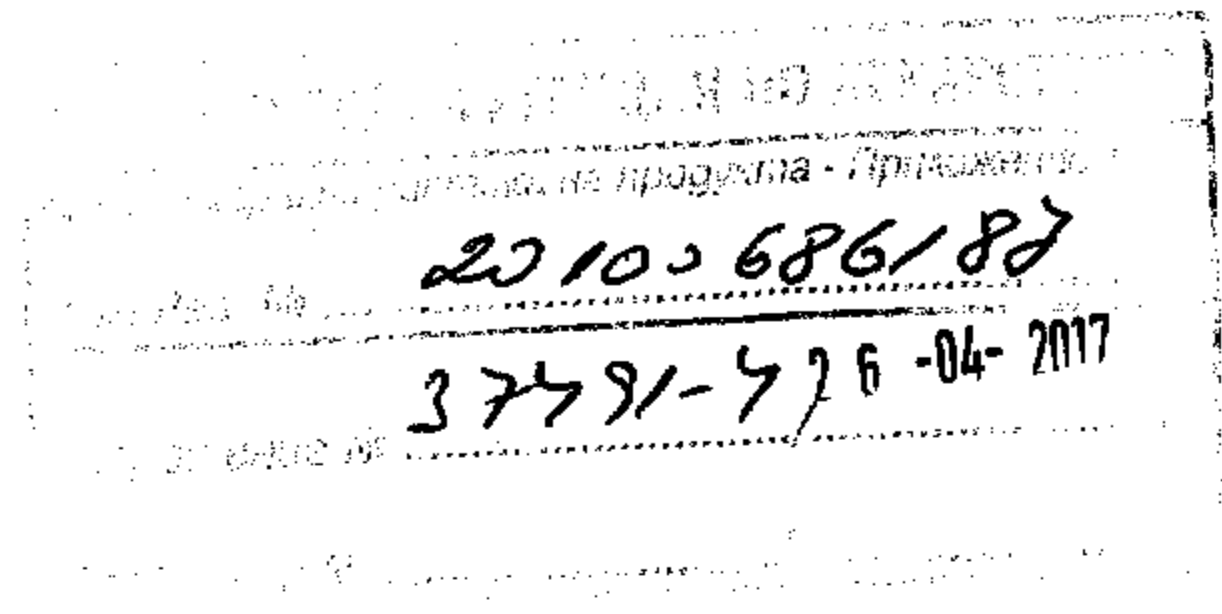


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Запилукс 5 mg филмирани таблетки
Zapilux 5 mg film-coated tablets

Запилукс 10 mg филмирани таблетки
Zapilux 10 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Запилукс 5 mg:

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

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 148,22 mg лактоза.

Запилукс 10 mg:

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

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 296,44 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Запилукс 5 mg:

Бяла, кръгла (8 mm диаметър), с делителна черта от едната страна.
Филмираната таблетка може да бъде разделена на равни дози.

Запилукс 10 mg:

Бяла, кръгла (10 mm диаметър), с делителна черта от едната страна.
Филмираната таблетка може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на клиничното подобрене в хода на продължително лечение при пациенти, които са 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 биполарни 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 рецидиви при биполарно разстройство: Препоръчителната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторно им развитие се препоръчва продължаване на лечението в същата доза. При настъпване на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, при необходимост) с допълнителна терапия за лечение на симптомите от страна на настроението, според клиничните показания.

В хода на лечението на шизофрения, маниен епизод и при превенция на рецидиви на биполарно разстройство дневната доза може впоследствие да бъде коригирана в зависимост от индивидуалното клинично състояние в диапазона 5-20 mg дневно. Повишаването до доза по-висока от препоръчителната начална доза се препоръчва само след подходяща клинична преоценка и като цяло трябва да се осъществява през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храна. При преустановяване на лечението с оланзапин трябва да се обмисли постепенно намаляване на дозата.

Специални популации

Старческа възраст

Обикновено не е показано прилагане на по-ниска начална доза (5 mg дневно), но би трябвало да се обсъди при пациенти на възраст на/над 65 години, когато клиничните фактори го налагат (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно нарушение

При тези пациенти трябва да се обсъди по-ниска начална доза (5 mg). В случаите на умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh клас A или B), началната доза трябва да бъде 5 mg и да се повишава внимателно.

Пушачи

Не е необходимо рутинно да се променят началната доза и дозовия интервал при непушачи в сравнение с пушачи. Метаболизмът на оланзапин може да се засили при пушене. Препоръчва се клинично проследяване и увеличение на дозата на оланзапин може да се обмисли, ако е необходимо (виж т.4.5)

Когато са налице повече от един фактори, които биха могли да доведат до забавяне на метаболизма (женски пол, старческа възраст, непушачи) трябва да се обсъди понижаване на началната доза. При тези пациенти повишаването на дозата, когато е показано, трябва да става постепенно.

(Виж точки 4.5 и 5.2).

Педиатрична популация

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Пациенти с известен риск за тяснобъгълна глаукома.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба при пациенти с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови 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, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с плацебо-третираните пациенти независимо от тези рискови фактори.

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

Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист, не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8), а оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално 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/дневно и титриран до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотичен лекарствен продукт. Рядко са докладвани и случаи на НМС, свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, 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

Нечесто са съобщавани хипергликемия и/или развитие или екзацербация на диабет, понякога свързано с кетоацидоза или кома, включително няколко случая с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи се съобщава за предшестващо повишаване на телесното тегло, което би могло



да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, като измерване на кръвната захар преди започване на лечението, 12 седмици след началото му и ежегодно след това. Пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително Запилукс, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациенти 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, т.е. преди започване на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след началото му и на всеки 3 месеца след това.

Промени в липидите

В плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти провеждащи лечение с оланзапин са наблюдавани нежелани изменения в стойностите на липидите (виж точка 4.8). Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинични показания, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително Запилукс, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е. в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

Често, особено в началото на лечението се наблюдава преходно, асимптоматично повишение на чернодробните аминотрансфери, аланин- аминотрансфераза (АЛАТ) и аспартат-аминотрансфераза (АСАТ). Необходимо е повишено внимание и проследяване на пациентите с повишени АЛАТ и/или АСАТ, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, при пациенти с предварително съществуващо състояние свързано с намален резерв на чернодробната функция, и при пациенти, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай, че е установен хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения

Необходимо е внимание при пациентите, които по някаква причина са с нисък брой левкоцити и/или неутрофили, при пациентите за които е известно, че получават продукти, водещи до неутропения, при пациентите с анамнеза за 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 изпотяване, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са съобщавани рядко ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$), когато лечението с оланзапин се преустановява внезапно.

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (QT корекция *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 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

Нечесто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) се съобщава за връзка във времето между лечение с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозния тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр. обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

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

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на 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 нечесто при пациенти в напреднала възраст се съобщава за ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично да се измерва артериалното налягане при пациенти 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

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 напъняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива (вж. точки 4.8 и 5.1).

Лактоза

Филмираните таблетки Запилукс съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Ларр-лактазен дефицит 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 взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия засягащи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, вещества които биха могли по специфичен начин да индуцират или инхибират този изоензим могат да повлияят фармакокинетиката на оланзапин.

Индукция на CYP1A2

Метаболизма на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене или карбамазепин, което би могло да доведе до понижаване концентрацията на оланзапин. Наблюдава се само леко до умерено изразено повишаване на клирънса на оланзапин. Клиничното значение вероятно е ограничено, препоръчва се, обаче, клинично проследяване и при необходимост повишаване на дозата на оланзапин (виж точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал, че значително инхибира метаболизма на оланзапин. Средното повишаване на C_{max} на оланзапин след флувоксамин е 54% при жени непушачки и 77% при мъже пушачи. Средното повишаване на AUC на оланзапин е съответно 52% и 108%. По-ниска начална доза на оланзапин трябва да се има предвид при пациенти, които приемат флувоксамин или други инхибитори на CYP1A2, като ципрофлоксацин. Трябва да се обсъди понижаване на дозата на оланзапин, ако се започва лечение с инхибитор на CYP1A2.

Понижена бионаличност

Активираният въглен понижава бионаличността на пероралния оланзапин с 50 до 60% и трябва да се приема поне 2 часа преди или след оланзапин.

Няма данни флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), еднократни дози антиациди (алуминиеви, магнезиеви) или циметидин значимо да повлияват фармакокинетиката на оланзапин.

Потенциал на оланзапин да повлиява други лекарствени продукти

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

Оланзапин не инхибира главните изоензими на CYP450 *in vitro* (напр. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следователно не се очакват особени взаимодействия, което се потвърждава от *in vivo* проучванията, където не се установява инхибиране на метаболизма на следващите активни съставки: трициклични антидепресанти (основно отразяващи CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Оланзапин не показва взаимодействие, когато се прилага едновременно с литий или бипериден.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроата не показва, че е необходимо коригиране на дозата на валпроат след въвеждане на съпътстващо лечение с 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

Липсват достатъчно и добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да информират лекуващия си лекар в случай, че забременеят или планират бременност в хода 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.

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър на бременността, има риск от нежелани реакции включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушения в храненето. Затова, новородените трябва внимателно да се проследяват.

Кърмене

В проучване проведено при здрави жени, кърмачки, е установено, че оланзапин се екскретира в кърмата. Средната експозиция на кърмачето (mg/kg) при равновесни условия е оценена като 1,8% от майчината доза оланзапин (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат посъветвани да не кърмят, ако приемат оланзапин.

Фертилитет

Въздействието върху фертилитета е неизвестно (виж т.5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да причини сънливост или замаяност пациентите трябва да бъдат предупредени по отношение на работата с машини, включително моторни превозни средства.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансаминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, увеличена алкална фосфатаза, висока гама-глутамил трансфераза, повишена пикочна киселина, креатин фосфокиназа и оток.

Табличен списък с нежелани лекарствени реакции

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 ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения)



Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свръхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на теглото 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 ¹²	
Нарушения на нервната система				
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ камерно мъждене, внезапна сърдечна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				



		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи констипация и сухота в устата	Подуване на корема ⁹	Панкреатит ¹¹	
Хепатобилиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансфери (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелула рно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на Фоточувствител- ност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и симптоми по системи (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиоли- за ¹¹	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане на лекарството при новороденото (виж точка 4.6)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Инконтиненция на урината Задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и при жени	Аменорея Увеличаване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ увеличаване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
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 креатинфосфокиназа ¹¹ Висока гама-глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока пикочна киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин		

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 ($< 5,17 \text{ mmol/l}$), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ($\geq 5,17 - < 6,2 \text{ mmol}$) до най-висока стойност ($\geq 6,2 \text{ mmol}$) 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 спрямо граничните изходни стойности ($\geq 5,56 - < 7 \text{ mmol/l}$) 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 от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ($\geq 1,69 \text{ mmol/l} - < 2,26 \text{ mmol/l}$) 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 по-висока, но не и статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни симптоми.

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 горната граница на нормалния диапазон.



⁹ Нежелана реакция, установена при клинични проучвания в Интегрирана база данни за оланзапин.

¹⁰ Според оценката на измерените стойности от клинични проучвания в Интегрирана база данни за оланзапин.

¹¹ Нежелана реакция, установена от спонтанно докладвани през пост-маркетинговия период с честота, определена използвайки Интегрирана база данни за оланзапин.

¹² Нежелана реакция, установена от спонтанно докладвани през пост-маркетинговия период с честота установена спрямо най-високия лимит от 95% интервал на доверителност, използвайки Интегрирана база данни за оланзапин.

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

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

При едно клинично проучване с пациенти с 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 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 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.

Педиатрична популация

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 сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.



При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

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> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).

Стомашно-чревни нарушения

<i>Чести:</i> Сухота в устата

Хепатобилиарни нарушения

<i>Много чести:</i> Повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; 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 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.

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

¹⁵ Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ($< 4,39 \text{ mmol/l}$) до най-висока стойност ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ($\geq 4,39 - < 5,17 \text{ mmol/l}$) до най-висока стойност ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) 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 националната система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последствия от предозиране включват делир, конвулсии, кома, възможен малигнен невролептичен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертермия или хипотония, сърдечни аритмии ($<2\%$ от случаите на предозиране) и кардиопулмонарен арест. Фатални изходи се съобщават след остро предозиране с дози от 450 mg, но в същото



време се съобщава оцеляване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Лечение

Не съществува специфичен антидот на оланзапин. Не се препоръчва провокиране на повръщане. Може да са показани стандартни манипулации за лечение на предозиране (напр. стомашна промивка, приложение на активен въглен). Едновременното приложение на активен въглен понижава оралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Симптоматично лечение и мониториране на жизнените функции трябва да се прилагат в съответствие с клиничните прояви, включително лечение на хипотония и циркулаторен колапс и подпомагане на дишането. Да не се използват епинефрин, допамин или други симпатомиметици с бета-агонистична активност, тъй като бета-стимулирането може да влоши хипотонията. Необходимо е мониториране на сърдечно-съдовата система за регистриране на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължат до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици: диазепини, оксазепини и тиазепини и оксепини
АТС код: N05A H03

Фармакодинамични ефекти

Оланзапин е антипсихотично, антиманийно и стабилизиращо настроението средство, което демонстрира широк фармакологичен спектър сред няколко системи от рецептори.

В предклиничните изпитвания оланзапин показва афинитет към много рецептори (K_i ; <100 nM) за серотонин $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; допамин D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; холинергични мускаринови рецептори m_1 - m_5 ; алфа₁ адренергични; и хистаминови H_1 рецептори. Проучвания при животни касаещи поведението проведени с оланзапин посочват $5HT$, допаминов и холинергичен антагонизъм, в съответствие с профила на свързване с рецепторите. Оланзапин демонстрира по-изразен *in vitro* афинитет за серотониновите $5HT_2$ в сравнение с допаминовите D_2 рецептори и по-изразена $5HT_2$ в сравнение с D_2 активност при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания демонстрират, че оланзапин селективно понижава активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като оказва малък ефект върху пътищата в стриатума (A9) въввлечени в моторната функция. Оланзапин намалява условната ответна реакция, тест показателен за антипсихотичната активност, в дози под тези, които водят до каталепсия, ефект който е показателен за двигателни нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични агенти оланзапин повишава отговора на "анксиолитичния" тест.

В проучване с еднократна перорална доза (10 mg) с използване на позитронна емисионна томография (PET) при здрави доброволци оланзапин води до по-изразено блокиране на $5HT_{2A}$ в сравнение с допаминовите D_2 рецептори. В допълнение, проучване с използване на Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) при пациенти с шизофрения показва, че пациентите, които отговарят на лечение с оланзапин имат по-ниска заетост на D_2 в стриатума в сравнение с пациенти отговарящи на лечение с други антипсихотици и рисперидон, което е сравнимо с пациенти отговарящи на клозапин.

Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и две от три проучвания със сравнителен лекарствен продукт при над 2 900 пациенти с шизофрения, както с позитивни, така и с негативни симптоми, оланзапин се свързва със статистически значимо по-изразено подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.



В многонационално, двойно-сляпо, сравнително проучване при шизофрения, шизоафективни и сродни нарушения, което включва 1 481 пациенти с различни степени на асоциирани депресивни симптоми (изходна средна стойност 16,6 по Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), проспективен вторичен анализ на промяната от изходната до крайната точка - промяна на настроението по скала за оценка на настроението показва статистически значимо подобрение ($P = 0.001$) в полза на оланзапин (-6.0) спрямо халоперидол (-3.1).

При пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство, оланзапин демонстрира по-добра ефикасност спрямо плацебо и валпроат натрий (дивалпроекс) по отношение на отслабването на манийните симптоми в рамките на 3 седмици. Оланзапин демонстрира и сравними резултати за ефикасност спрямо халоперидол по отношение на процента пациенти със симптоматична ремисия от мания и депресия на 6^{та} и 12^{та} седмици. В проучване на комбинирана терапия при пациенти, провеждащи лечение с литий или валпроат за срок от минимум 2 седмици, прибавянето на оланзапин 10 mg (комбинирана терапия с литий или валпроат) води до по-изразена редукция на симптомите на мания отколкото при монотерапия с литий или валпроат след 6 седмици.

В 12-месечно проучване на превенция на рецидиви при пациенти с маниен епизод, които постигат ремисия на фона на лечение с оланзапин и след това са рандомизирани спрямо оланзапин или плацебо, оланзапин демонстрира статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичната крайна цел за рецидив на биполарното разстройство. Оланзапин показва и статистически значимо преимущество пред плацебо по отношение на превенция на рецидив както в посока мания така и в посока депресия.

Във второ 12-месечно проучване на превенция при пациенти с маниен епизод, които достигат ремисия с комбинация от оланзапин и литий и след това са рандомизирани спрямо монотерапия с оланзапин или литий, оланзапин е статистически с не по-лоши показатели спрямо литий по отношение на първичната крайна цел рецидив на биполарното разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%; $P = 0,055$).

В 18-месечно проучване на комбинирана терапия при пациенти с маниен или смесен епизод стабилизирани с оланзапин плюс стабилизатор на настроението (литий или валпроат), дългосрочното комбинирано лечение с оланзапин с литий или валпроат не е статистически значимо по-добро от самостоятелното приложение на литий и валпроат по отношение на отсрочването на рецидива на биполарното разстройство, дефинирано в съответствие с критериите (диагностични) за синдрома.

Педиатрична популация

Контролирани данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания 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 контролирани данни за поддържане на ефекта или дългосрочната безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е изначално ограничена до неконтролирани данни от проучване с открит протокол.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение, достига пикови плазмени концентрации в рамките на 5 до 8 часа. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютна перорална бионаличност спрямо интравенозно приложение не е определена.

Разпределение



Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при диапазон на концентрациите от около 7 до около 1 000 ng/ml. Оланзапин се свързва основно с албумина и алфа₁-кисел-гликопротеин.

Биотрансформация

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгация и оксидиране. Основния циркулиращ метаболит е 10-N-глукуронид, който не преминава кръвно-мозъчната бариера. Цитохромите P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 допринасят за образуването на N-дезметил и 2-хидроксиметил метаболити; и двата метаболита притежават значително по-слаба *in vivo* фармакологична активност в сравнение с оланзапин при изпитвания с животни. Доминиращата фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

Елиминиране

След перорално приложение средния терминален полуживот на елиминиране на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

При здрави лица в напреднала възраст (на/над 65 години) спрямо по-млади лица средният полуживот на елиминиране се удължава (51,8 спрямо 33,8 часа) и клирънса е понижен (17,5 спрямо 18,2 l/часа). Фармакокинетичната вариабилност наблюдавана при пациентите в напреднала възраст е в рамките на диапазона за по-млади пациенти. При 44 пациенти с шизофрения >65 годишна възраст, дози вариращи от 5 до 20 mg дневно не се свързват с особен профил на нежеланите реакции.

При жени спрямо мъже средният полуживот на елиминиране се удължава в известна степен (36,7 спрямо 32,3 часа) и клирънса се понижава (18,9 спрямо 27,3 l/часа). Оланзапин, обаче, (5-20 mg) демонстрира сравним профил на безопасност при жени (n = 467) и при мъже (n = 869).

Бъбречно уреждане

При пациенти с бъбречно уреждане (креатининов клирънс <10 ml/min) спрямо здрави лица няма значими разлики по отношение на средния елиминационен полуживот (37,7 спрямо 32,4 часа) или клирънса (21,2 спрямо 25,0 l/часа). Масспектрометрично проучване показва, че приблизително 57% от белязаният с изотоп оланзапин се появява в урината, главно под формата на метаболити.

Пушачи

При пушачи с леко изразена чернодробна дисфункция, средният полуживот на елиминиране (39,3 часа) се удължава и клирънса (18,0 l/час) е редуциран аналогично на здрави лица непушачи (48,8 часа и 14,1 l/час съответно).

При непушачи в сравнение с пушачи (мъже и жени), средният полуживот на елиминиране е удължен (38,6 спрямо 30,4 часа) и клирънса е понижен (18,6 спрямо 27,7 l/час).

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при лица в напреднала възраст спрямо млади лица, при жени спрямо мъже и при непушачи спрямо пушачи. Въпреки това значението на влиянието на възрастта, пола или тютюнопушенето върху клирънса и полуживота на оланзапин е незначително в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

В проучване при представители на кавказката раса и лица от японски и китайски произход не се установяват разлики по отношение на фармакокинетичните параметри сред трите популации.

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 перорална токсичност при плъхове са характерни за мощните невролептици: понижена активност, кома, тремор, клонични конвулсии, усилена саливация и намалено наддаване на тегло. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg (мишки) и 175 mg/kg (плъхове). Кучетата толерират еднократни перорални дози до 100 mg/kg без смъртност. Клинични белези включват седация, атаксия, тремор, повишена сърдечна честота, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни, еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация и при по-високи дози до нарушаване на съзнанието.

Токсичност при многократно дозиране

В проучвания с продължителност до 3 месеца при мишки и до 1 година при плъхове и кучета доминиращите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс спрямо потискането на ЦНС. Показателите на растежа се понижават при високи дози. Обратими ефекти отговарящи на повишени нива на пролактина при плъхове включват по-ниско тегло на яйчиците и матката и морфологични промени в епитела на влагалището и млечната жлеза.

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните показатели се установяват при всеки вид, включително дозозависимо понижаване на броя на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично понижаване на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват данни за цитотоксичност по отношение на костния мозък. Обратими неутропения, тромбоцитопения или анемия настъпват при малко кучета приемащи 8 или 10 mg/kg/дневно (тотална експозиция спрямо оланзапин [площ под кривата - AUC] е 12 до 15 пъти по-голяма в сравнение с тази при мъже, при които се прилагат дози от 12 mg). При кучета с цитопения не се установяват нежелани реакции по отношение на прекурсорните и пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин не притежава тератогенни ефекти. Седацията повлиява копулативните способности при мъжки плъхове. Циклите на разгонване се повлияват при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти над максималната доза при хора) и показателите на репродуктивната функция се повлияват при плъхове, при които се прилагат 3 mg/kg (9 пъти над максималната доза при хора). В поколението на плъхове, при които е прилаган оланзапин се наблюдават забавяне на развитието на фетусите и преходно понижаване на активността на поколението.

Мутагенност

Оланзапин не притежава мутагенни или кластогенни ефекти при проведени пълен спектър стандартни тестове, които включват бактериални тестове за мутации и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Кросповидон



Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката
Поливинилалкохол
Макрогол 3350
Титанов диоксид (Е 171)
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6 месеца след първоначалното отваряне на HDPE-бутилка

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери/HDPE бутилки преди първо отваряне:
Този лекарствен продукт не изисква особени условия на съхранение.

HDPE бутилки след първо отваряне: Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиеви блистери съдържащи 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100 или 500 филмирани таблетки

HDPE-бутилки съдържащи 50, 100, 250 или 500 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Затилукс 5 mg филмирани таблетки: 20100686
Затилукс 10 mg филмирани таблетки: 20100687

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

Първо РУ: 25.10.10



Подновяване на РУ: 10.05.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2017

