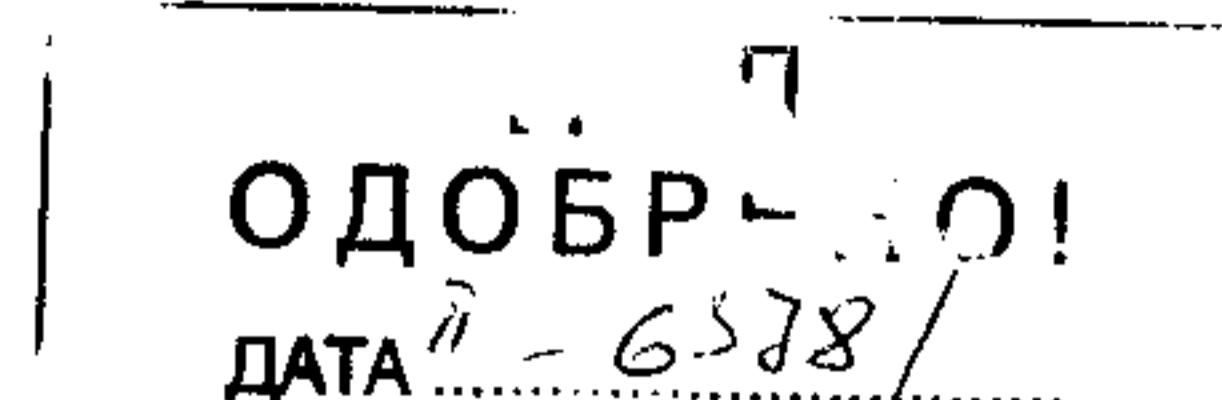


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

OLANZAPIN АСТАВИС  
ОЛАНЗАПИН АКТАВИС



### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OLANZAPIN АСТАВИС 2,5 mg film-coated tablets  
ОЛАНЗАПИН АКТАВИС 2,5 mg филмирани таблетки

OLANZAPIN АСТАВИС 5 mg film-coated tablets  
ОЛАНЗАПИН АКТАВИС 5 mg филмирани таблетки

OLANZAPIN АСТАВИС 7,5 mg film-coated tablets  
ОЛАНЗАПИН АКТАВИС 7,5 mg филмирани таблетки

OLANZAPIN АСТАВИС 10 mg film-coated tablets  
ОЛАНЗАПИН АКТАВИС 10 mg филмирани таблетки

OLANZAPIN АСТАВИС 15 mg film-coated tablets  
ОЛАНЗАПИН АКТАВИС 15 mg филмирани таблетки

OLANZAPIN АСТАВИС 20 mg film-coated tablets  
ОЛАНЗАПИН АКТАВИС 20 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg и 20 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества:

Филмираната таблетка 2,5 mg съдържа 58,3 mg лактоза, безводна и 0,064 mg соев лецитин (E322).  
Филмираната таблетка 5 mg съдържа 116,6 mg лактоза, безводна и 0,128 mg соев лецитин (E322).  
Филмираната таблетка 7,5 mg съдържа 174,9 mg лактоза, безводна и 0,192 mg соев лецитин (E322).  
Филмираната таблетка 10 mg съдържа 233,2 mg лактоза, безводна и 0,256 mg соев лецитин (E322).  
Филмираната таблетка 15 mg съдържа 228,2 mg лактоза, безводна и 0,256 mg соев лецитин (E322).  
Филмираната таблетка 20 mg съдържа 304,3 mg лактоза, безводна и 0,342 mg соев лецитин (E322).

За пълния списък на помощните вещества, вижте раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Оланзапин Актавис 2,5 mg - кръгла, двойно изпъкнала, бяла филмирана таблетка с диаметър 6 mm и маркирано "O" от едната страна.

Оланзапин Актавис 5 mg - кръгла, двойно изпъкнала, бяла филмирана таблетка с диаметър 8 mm и маркирано "O1" от едната страна.

Оланзапин Актавис 7,5 mg - кръгла, двойно изпъкнала, бяла филмирана таблетка с диаметър 9 mm и маркирано "O2" от едната страна.

Оланзапин Актавис 10 mg - кръгла, двойно изпъкнала, бяла филмирана таблетка с диаметър 10 mm и маркирано "O3" от едната страна.



Оланзапин Актавис 15 mg - Овална, двойно изпъкнала, светлосиня филмирана таблетка 7,35 x 13,35 mm, и маркирано с "O" от едната страна.

Оланзапин Актавис 20 mg - Овална, двойно изпъкнала, светлорозово филмирана таблетка от 7,5 x 14,5 mm, и маркирано с "O" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Възрастни

Оланзапин Актавис е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин Актавис е ефективен при поддържане на клиничното подобрене по време на продължителна терапия при пациенти, показали начален отговор спрямо лечението.

Оланзапин Актавис е показан за лечение на среден до тежък маниен епизод.

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Възрастни

*Шизофрения:* Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg/дневно.

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

*Превенция на рецидив при биполарно разстройство:* Препоръчваната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, получавали оланзапин за лечение на маниен епизод, терапията за превенция на рецидив следва да се продължи при същата доза. Ако възникне нов маниен, смесен, или депресивен епизод, лечението с оланзапин следва да бъде продължено (с оптимизиране на дозата според необходимостта), с допълнителна терапия за третиране симптомите на настроението, изразени клинично.

По време на лечение на шизофрения, маниен епизод и превенция на рецидив в биполарно разстройство, дневната доза може впоследствие да се коригира въз основа на индивидуалния клиничен статус в диапазон 5-20 mg на ден. Увеличение на доза, по-голяма от препоръчаната начална доза, се препоръчва само след съответна клинична преоценка и следва обикновено да става на интервали от не по-малко от 24 часа.

Оланзапин може да се приема независимо от приема на храна, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. Следва да се предвиди постепенно намаляване на дозата при прекъсване на оланзапин.

#### Деца и юноши

Оланзапин Актавис не се препоръчва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради отсъствие на данни за безопасност и ефективност. В кратко проучване при пациенти в юношеска възраст са докладвани по-голямо увеличение на теллото, липидни и пролактинови изменения в сравнение с проучване при възрастни пациенти (вижте точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

#### Пациенти в старческа възраст



Обикновено не се препоръчва по-ниска начална доза (5 mg на ден), но трябва да се има предвид при пациенти на и над 65 години, ако клиничните фактори дават основание за това (вижте също точка 4.4).

#### Бъбречно и/или чернодробно увреждане

За тези пациенти следва да се има предвид по-ниска начална доза (5 mg). В случаи на умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh Клас А или В), началната доза трябва да бъде 5 mg и да се увеличава само с внимание.

#### Пол

Обикновено не се налага промяна на началната доза и дозовия интервал при пациентите от женски пол, в сравнение с пациентите от мъжки пол.

#### Пушачи

Обикновено не се налага промяна на началната доза и дозовия интервал при непушачи спрямо пушачи.

Когато е налице повече от един фактор, което може да доведе до по-бавен метаболизъм (женски пол, старческа възраст, статус на непушач), трябва да се обмисли намаляване на началната доза. Повишаването на дозата, когато е необходимо, трябва да става постепенно при такива пациенти (вижте точка 4.5 и 5.2.).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Пациенти, за които е известно, че има риск от развитие на глаукома със затворен ъгъл.

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

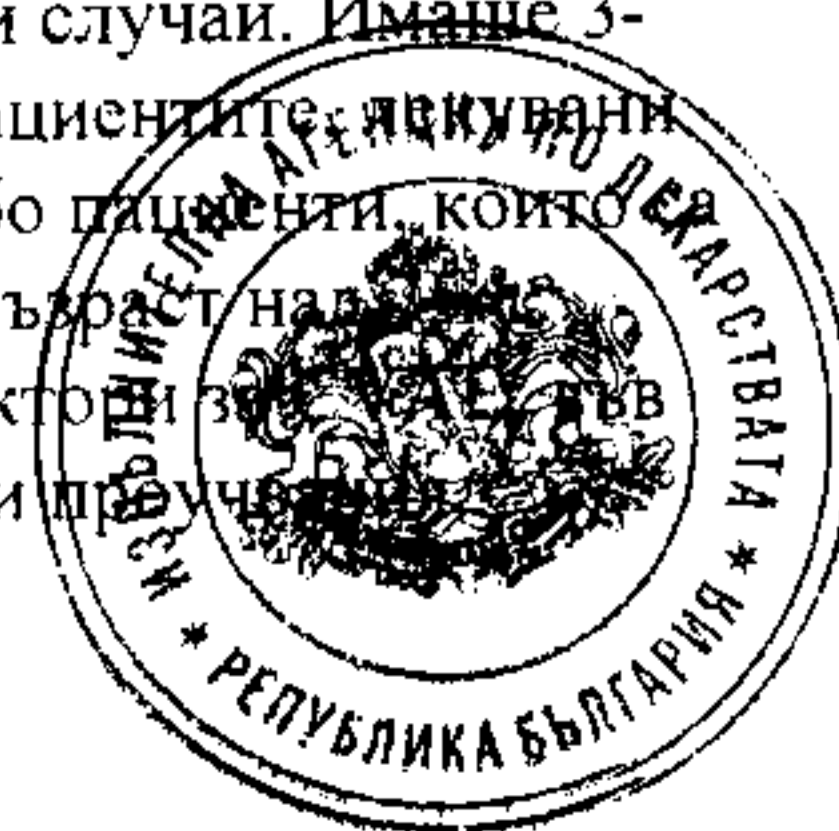
По време на лечението с антипсихотици, подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на този период.

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

Оланзапин не е одобрен за лечение на психоза, свързана с деменция и / или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази определена група пациенти, поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчно-съдов инцидент.

По време на плацебо-контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) със свързана с деменция психоза и / или поведенчески нарушения, е наблюдавано двукратно увеличение на смъртността при пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо 3,5% спрямо 1,5%, съответно). По-високата смъртност не е била свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към повишена смъртност включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, недोхранване и обезводняване, белодробни заболявания (например пневмония, с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, смъртността е по-висока при лекувани с оланзапин, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания са били съобщени мозъчно-съдови нежелани събития (CVAE например, мозъчен инсулт, преходен исхемичен спазъм), включително и смъртни случаи. Имаше 3-кратно увеличение в CVAE при пациенти, лекувани с оланзапин в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (1,3% спрямо 0,4%, съответно). Всички лекувани с оланзапин и плацебо пациенти, които преживели мозъчно-съдови събития са имали предшествващи рискови фактори. Възраст над 65 години и съдов / смесен тип деменция са били идентифицирани като рискови фактори за свързана с лечение с оланзапин. Ефективността на оланзапин не е установена в тези проучвания.



## *Болест на Паркинсон*

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психоза, свързана с приложението на допаминови агонисти при пациенти с болестта на Паркинсон. По време на клиничните проучвания са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации много често и по-често в сравнение с плацебо (вижте точка 4.8), а оланзапин не е бил по-ефективен от плацебо при лечението на психични симптоми. В тези проучвания, пациентите е трябвало първоначално да бъдат стабилизирани с най-ниската ефективна доза на антипаркинсонови лекарствени продукти (допаминови агонисти) и да останат на същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дози по време на проучването. Оланзапин започва с 2,5 mg на ден и се титрира до максимум 15 mg / ден въз основа на преценка на изследователя.

## *Невролептичен малигнен синдром (НМС)*

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с приложението на антипсихотичен лекарствен продукт. В редки случаи се съобщава за развитие на НМС при употреба на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус, както и доказателства за вегетативна нестабилност (неправилен пулс или кръвно налягане, тахикардия, обилно изпотяване и сърдечна дисритмия). Допълнителните признаци могат да включват повишена креатинин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци и симптоми, показателни за НМС, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични прояви на НМС, всички антипсихотични лекарствени продукти, включително и оланзапин трябва да бъдат преустановени.

## *Хипергликемия и диабет*

Хипергликемия и / или поява или декомпенсация на известен диабет, понякога свързани с кетоацидоза или кома е съобщавана рядко, включително някои случаи с фатален изход (вижте точка 4.8). В някои случаи се съобщава предшестващо увеличаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор.

Подходящо клинично наблюдение е препоръчително, особено при пациенти с диагностициран диабет и такива с рискови фактори за развитие на захарен диабет, за които се препоръчва редовен контрол на глюкозата.

## *Липидни изменения*

Нежелани промени в серумните нива на липидите са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо-контролирани клинични изпитвания (вижте точка 4.8). Липидните изменения трябва да се контролират, както е възприето в клиничната практика, особено при пациенти с дислипидемия и с рискови фактори за развитие на липидни нарушения.

## *Антихолинергична активност*

Докато оланзапин показва антихолинергична активност *ин витро*, данните от клинични проучвания показват ниска честота на свързаните събития. Но тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващо заболяване е ограничен, препоръчва се повишено внимание, когато се предписва на пациенти с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и свързаните с тях състояния.

## *Чернодробна функция*

Често е наблюдавано преходно, асимптомно повишение на чернодробните трансаминизи ALT и AST, особено в началото на лечението. Трябва да се внимава при пациенти с повишени ALT и/или AST, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, при пациенти с преходни състояния, свързани с ограничени функционални чернодробни запаси, както и при пациенти, които са лекувани с потенциално хепатотоксични лекарства. В случай на повишени ALT и/или AST по време на лечението, трябва да се провежда наблюдение и да се обмисли намаляване на дозата.



случаите, когато е поставена диагноза хепатит (включващ хепатоцелуларно, холестатично или смесено увреждане на черния дроб), лечението с оланзапин трябва да се преустанови.

#### *Неутропения*

Трябва да се прилага внимателно при пациенти с левкопения и/или неутропения, при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че причиняват неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирано потискане на функцията на костния мозък/токсичност, при пациенти с потисната функция на костния мозък, причинена от съпътстващо заболяване, лъчетерапия или химиотерапия, при пациенти с еозинофилия или с миелопролиферативни заболявания. Неутропения е докладвана често, когато оланзапин и валпроат се прилагат едновременно (вижте точка 4.8).

#### *Прекъсване на лечението*

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

#### *QT интервал*

По време на клиничните проучвания, клинично значимите удължавания на QTc (Fridericia QT корекция [QTcF]  $\geq 500$  милисекунди [msec] по всяко време след първоначално изследване при пациенти с изходно ниво QTcF <500 msec) не са чести (0,1% до 1%) при пациенти, лекувани с оланзапин, без значими разлики в свързаните с тях сърдечни събития, отколкото тези с плацебо. Въпреки това, както и при другите антипсихотици, трябва да се внимава, когато се предписва оланзапин с лекарствени продукти, удължаващи QTc интервала, особено в старческа възраст, при пациенти със синдрома на вродено удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия.

#### *Тромбоемболизъм*

Времева асоциация на лечението с оланзапин и поява на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) е съобщавана много рядко (<0,01%). Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозна тромбоболия и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като пациенти с шизофрения често имат придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, например обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети превантивни мерки.

#### *Обща активност на ЦНС*

Като се имат предвид основните ефекти на оланзапин върху ЦНС, трябва да се внимава, когато се приема в комбинация с други централнодействащи лекарства и алкохол. Тъй като проявява *in vitro* допаминов антагонизъм, оланзапин може да неутрализира ефектите на директните и индиректни допаминови агонисти.

#### *Гърчове*

Оланзапин трябва да се използва внимателно при пациенти, които са с анамнеза за гърчове или са предразположени към фактори, които могат да понижат гърчовия праг. Рядко са докладвани случаи на гърчове при пациенти, лекувани с оланзапин. В повечето от тези случаи са съобщени анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.

#### *Тардивна дискинезия*

В сравнителни едногодишни или с по-малка продължителност проучвания, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на дискинезия. Въпреки това, рискът от късни дискинезии се увеличава с дългосрочно подлагане на въздействието, и затова, ако се появят признаци или симптоми на късна дискинезия при пациенти на оланзапин, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението. Тези симптоми могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекратяване на лечението.

#### *Постурална хипотония*



Постурална хипотония се наблюдава рядко при пациенти в старческа възраст в клинични проучвания с оланзапин. Както и при другите антипсихотици, препоръчително е кръвното налягане да се измерва периодично при пациенти над 65 години.

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

Оланзапин Актавис не е показан за употреба при лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст 13-17 години показват различни нежелани лекарствени реакции, включително повишаване на телото, промени в нивата на клинично-химичните показатели и повишаване нивата на пролактин. Дългосрочни резултати, свързани с тези събития не са изследвани и остават неизвестни (вижте точки 4.8 и 5.1).

Оланзапин Актавис филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени форми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### *Соев лецитин*

Ако в личната анамнеза на пациента има алергия към към фъстъци или соя, това лекарство не трябва да се използва.

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

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### *Потенциални взаимодействия, засягащи оланзапин*

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, вещества, които могат 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 серумните концентрации на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличение на клирънса на оланзапин. Клиничните последствия са ограничени, но се препоръчва клинично наблюдение, а увеличаване на дозата на оланзапин може да се обмисли, ако е необходимо (вижте точка 4.2).

#### *Инхибиране на CYP1A2*

Доказано е, че флувоксамин, специфичен инхибитор на CYP1A2, значително инхибира метаболизма на оланзапин. Средното увеличение на оланзапин C<sub>max</sub> след флувоксамин е 54% при жени непушачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличение на AUC на оланзапин е 52% и 108% съответно. Началната доза на оланзапин следва да бъде по-ниска при пациенти, които получават флувоксамин или други CYP1A2 инхибитори, като ципрофлоксацин. Ако е започнало лечение с инхибитор на CYP1A2, трябва да се обсъди намаляване на дозата на оланзапин.

#### *Намаляване на бионаличността*

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

Не е установено флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), единични дози антиацид (алуминий, магнезий) или симетидин да повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

#### *Потенциал на оланзапин за въздействие върху други лекарства*

Оланзапин може да неутрализира ефекта на директните и индиректни допаминови агонисти.



Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими ин витро (напр. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Липсата на взаимодействие се проверява чрез ин виво проучвания, при които не е било констатирано инхибиране на метаболизма на следните активни вещества: трициклични антидепресанти (метаболизиращи се предимно от CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Оланзапин не показва взаимодействие при едновременно прилагане с литий или бипериден.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показва, че се налага корекция на дозата на валпроат след въвеждане на оланзапин като съпътстваща терапия.

#### *Основно действие върху ЦНС*

Трябва да се внимава при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарства, които могат да причинят потискане на функцията на централната нервна система.

Не се препоръчва едновременната употреба на оланзапин и антипаркинсонови лекарства при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вижте точка 4.4).

#### *QTc интервал*

Трябва да се внимава, ако оланзапин се прилага едновременно с лекарствени продукти, увеличаващи QTc интервала (вижте точка 4.4).

### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма проведени достатъчно контролирани клинични проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да уведомят лекаря си, ако забременеят или планират бременност по време на лечение с оланзапин. Въпреки това, тъй като опитът при хора е ограничен, оланзапин трябва да се прилага по време на бременност само, ако терапевтичната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Много рядко са получавани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, отпуснатост и сънливост при бебета, родени от майки, които са получавали оланзапин по време на 3-тия триместър

Проучване при здрави кърмачки установява, че оланзапин се екскретира в майчиното мляко. Средната експозиция на новороденото (mg/kg), при установена равновесна концентрация се определя на 1,8% от дозата на оланзапин, която майката приема (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

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

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да предизвика сънливост и световъртеж, пациентите трябва да бъдат предупредени за работа с машини, включително и моторни превозни средства.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### *Възрастни*

Най-често (наблюдавани при  $\geq 1\%$  от пациентите) съобщаваните нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин в клинични изпитвания са били сънливост, повишаване на теллото, еозинофилия, повишени пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вижте точка 4.4), глюкозурия, повишен апетит, виене на свят, акатизия, паркинсонизъм (вижте точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходно асимптомно повишаване на чернодробните трансминази (вижте точка 4.4), обрив, астения, умора и отоци.



В следващата таблица са изброени нежеланите реакции и отклонения на лабораторни показатели, регистрирани от спонтанни съобщения и по време на клинични проучвания. При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта. Изброените термини за честотата са дефинирани както следва:

Много чести ( $\geq 1 / 10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ )

Много редки ( $<1/10\ 000$ ) не е известна (не може да бъде оценена от наличните данни)

### **Изследвания**

*Много чести:* Повишени плазмени нива на пролактин<sup>1</sup>

*Нечести:* Увеличена креатин фосфокиназа, повишаване на общия билирубин

*Не е известно:* Повишена алкална фосфатаза

### **Сърдечни нарушения**

*Нечести:* Брадикардия, удължаване на QTc (вижте точка 4.4)

*Не е известно:* Камерна тахикардия / мъждене, внезапна смърт (вижте точка 4.4)

### **Нарушения на кръвоносната и лимфната система**

*Чести:* Еозинофилия

*Нечести:* Левкопения, неутропения

*Не е известно:* Тромбоцитопения

### **Нарушения на нервната система**

*Много чести:* Сънливост

*Чести:* Замаяност, акагизия<sup>2</sup>, паркинсонизъм<sup>2</sup>, дискинезия<sup>2</sup>

*Не е известно:* Гърчове, като в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове, невролептичен малигнен синдром (вижте точка 4.4), дистония (включително окулогирация), тардивна дискинезия, симптоми при прекрагвяване<sup>3</sup>

### **Стомашно-чревни нарушения**

*Обща:* Леки, преходни антихолинергични ефекти, включително запек и сухота в устата

*Не е известно:* Панкреатит

### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

*Не е известно:* Закъснение на микцията

### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

*Чести:* Обрив

*Нечести:* Реакция на фоточувствителност, алопеция

### **Мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

*Не е известно:* Рабдомиолиза

### **Нарушения на метаболизма и храненето**

*Много чести:* Повишаване на теглото<sup>4</sup>

*Чести:* Повишени нива на холестерол<sup>5,6</sup>, повишени нива на глюкоза<sup>7</sup>, повишени нива на триглицериди<sup>5,8</sup>, глюкозурия, повишен апетит

*Не е известно:* Развитие или декомпенсиране на диабет, понякога свързани с кетонацидоза и кома, включително някои случаи с фатален изход (вижте точка 4.4)





### **Съдови нарушения**

**Чести:** Ортостатична хипотония

**Не е известно:** Тромбемболизъм (включително белодробна емболия и тромбоза на дълбоките вени)

### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

**Чести:** Астения, умора, отоци

### **Нарушения на имунната система**

**Не е известно:** Алергична реакция

### **Хепато-билиарни нарушения**

**Чести:** Преходно, безсимптомно повишение на чернодробните трансминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. също точка 4.4)

**Не е известно:** Хепатит (включващ хепатоцелуларно, холестатично или смесено увреждане на черния дроб)

### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдите**

**Не е известно:** Приапизъм

<sup>1</sup> Асоциирани клинични прояви (напр. гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат в референтни граници без прекратяване на лечението.

<sup>2</sup> В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при лекувани с оланзапин пациенти е числено по-висока, но не е статистически значима разлика спрямо плацебо. Пациенти, лекувани с оланзапин имат по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония, в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация за предишна анамнеза на отделни остри и късни екстрапирамидни двигателни нарушения, към момента не може да се направи заключение, че оланзапин поражда в по-малка степен късна дискинезия и/или други късни екстрапирамидни синдроми.

<sup>3</sup> При рязко спиране на оланзапин са били докладвани остри симптоми като изпотяване, безсъние, тремор, тревожност, гадене и повръщане.

<sup>4</sup> Клинично значимо увеличаване на теглото се наблюдава във всички изходни категории индекс на телесна маса (ИТМ). Увеличението на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесното тегло е много често, а  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е често. Случаите при пациенти, наддаващи  $\geq 25\%$  от изходното им телесното тегло при продължителна експозиция са били много чести.

<sup>5</sup> Средното повишение на стойностите на липидните показатели на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) е било по-голямо при пациенти без данни за липидна дисрегулация на изходното ниво.

<sup>6</sup> Наблюдавани са нормални нива на холестерол на гладно на изходно ниво ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до високи  $\geq 6,2$  mmol/l). Промените в нивото на общия холестерол на гладно от гранично на изходно ниво ( $\geq 5,17$  -  $< 6,2$  mmol) до високо ( $\geq 6,2$  mmol) са били много чести.

<sup>7</sup> Наблюдавани са нормални нива на глюкоза на гладно на изходно ниво ( $< 5,56$  mmol/l), които нарастват до високи ( $\geq 7$  mmol/l). Промените в нивото на глюкозата на гладно от гранично на изходно ниво ( $\geq 5,56$  -  $7$  mmol/l) до високо ( $\geq 7$  mmol/l) са били много чести.

<sup>8</sup> Наблюдавани са нормални нива на триглицериди на гладно на изходно ниво ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до високи ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промените в нивото на триглицеридите на гладно от гранично на изходно ниво ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до високо ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.



### *Продължителна употреба (най-малко 48 седмици)*

Процентът на пациентите, които са имали нежелани, клинично значими изменения в увеличаване на тегло, глюкоза, общ/LDL/HDL холестерол или триглицериди, се увеличава с течение на времето. При възрастни пациенти, които са завършили 9-12 месечно лечение, степента на нарастване средното ниво на глюкозата в кръвта се забавя след около 4-6 месеца.

### *Допълнителна информация за специални популации*

В клинични проучвания при възрастни пациенти с деменция, лечение с оланзапин се свързва с по-висока смъртност и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вижте също т.4.4). Много чести нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин в тази група пациенти са необичайна походка и падания. Наблюдават се често пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритема, зрителни халюцинации и инконтиненция на урината.

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

В едно клинично изпитване при пациенти с биполарна мания, комбинирано лечение с валпроат и оланзапин е довело до честота на неутропения от 4,1%; потенциален допринасящ фактор могат да бъдат високите плазмени нива на валпроат. Оланзапин, приложен с литий или валпроат води до повишени нива ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и наддаване на тегло. Говорно разстройство се съобщава също често. По време на лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс настъпва увеличение от  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при  $\geq 17,4\%$  от пациентите по време на интензивно лечение (до 6 седмици). Продължително лечение с оланзапин (до 12 месеца) за превенция на рецидиви при пациенти с биполарно разстройство е свързано с увеличение от  $\geq 7\%$  на изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

### *Деца и юноши*

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши под 18 години. Въпреки, че не са били проведени клинични проучвания, предназначени да сравнят юноши с възрастни, данни от проучвания при юноши са били сравнени с данни от проучвания при възрастни.

В следващата таблица са обобщени нежеланите реакции, наблюдавани с по-голяма честота при юноши (възраст от 13 до 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, определени само по време на краткосрочни клинични проучвания при юноши. Клинично значимо увеличение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се проявява по-често при юношите в сравнение с възрастните при сравними експозиции. Степента на увеличение на теглото и относителния дял на юношите, имащи клинично значимо увеличение на теглото, са по-големи при продължителна експозиция (най-малко 24 седмици) в сравнение с краткосрочна експозиция.

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Изброените термини за честотата са дефинирани както следва:

Много чести ( $\geq 10\%$ )

Чести ( $\geq 1\%$  и  $<10\%$ ).

### **Изследвания**

*Много чести:* намален общ билирубин, увеличен GGT, повишени плазмени нива на пролактин<sup>9</sup>

### **Нарушения на нервната система**

*Много чести:* Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сънливост).

### **Стомашно-чревни нарушения**

*Чести:* сухота в устата

### **Нарушения в метаболизма и храненето**



*Много чести:* Увеличаване на теглото<sup>10</sup>, повишени нива<sup>11</sup> на триглицериди, повишен апетит.

*Чести:* Повишени нива<sup>12</sup> на холестерол

#### **Хепато-билиарни нарушения**

*Много чести:* повишени нива на чернодробните трансаминази (ALT/AST, вижте точка 4.4).

<sup>9</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са съобщавани при 47,4% от юношите.

<sup>10</sup> Увеличението на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло (кг) е много често, а  $\geq 15\%$  спрямо изходното телесно тегло е често. При продължително употреба (най-малко 24 седмици), приблизително половината от подрастващите пациенти наддадоха  $\geq 15\%$ , а почти една трета наддадоха  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло. Сред подрастващите пациенти средното увеличение на теглото е най-голямо при пациенти, които в началото са с наднормено тегло или затлъстяване.

<sup>11</sup> Наблюдавани са нормални нива на триглицериди на гладно в началото ( $<1,016$  mmol/l), които нарастват до високи ( $\geq 1,467$  mmol/l) и промени в триглицеридите на гладно от гранични на изходно ниво ( $\geq 1,016$  mmol/l- $<1,467$  mmol/l) до високи ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>12</sup> Наблюдават се често промени на общия холестерол на гладно от нормално ниво в началото ( $<4,39$  mmol/l) до високо ( $\geq 5,17$  mmol/l). Много чести са промените в нивото на общия холестерол на гладно от гранично на изходно ниво ( $\geq 4,39$ - $<5,17$  mmol/l) до високо ( $\geq 5,17$  mmol/l).

## **4.9 Предозиране**

### *Признаци и симптоми*

Много чести симптоми при предозиране (честота  $> 10\%$ ) включват тахикардия, възбуда/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и замъглено съзнание, вариращи от седация до кома.

Други клинично значими последствия от предозиране включват делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, сърдечна аритмия ( $<2\%$  от случаите на предозиране) и сърдечно-съдов арест. Фатални резултати са съобщени при остро предозиране от порядъка на 450 mg, а оцеляване се съобщава също и след остро предозиране от 1500 mg.

### *Лечение при предозиране*

Няма специфичен антидот за оланзапин. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Могат да се назначат стандартни процедури за лечение при предозиране (например стомашна промивка, прилагане на активен въглен). Доказано е, че съпътстващото приложение на активен въглен намалява бионаличността на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да бъде назначено симптоматично лечение и проследяване жизнените функции на органите според клиничното състояние, включително и лечение на хипотония и циркулаторен колапс и поддържане на дихателната функция. Не трябва да се прилагат епинефрин, допамин или други симпатикомиметици с бета-агонистична активност, тъй като бета стимулацията може да влоши съществуваща хипотония. Необходим е сърдечно-съдов мониторинг, за да се открие възможния поява на аритмия. Внимателният медицински контрол и мониторингът трябва да продължат до възстановяването на пациента.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антипсихотик: АТС код: N05A H03.



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

В предклинични проучвания, оланзапин проявява афинитет към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; допамин D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; холинергични мускаринови рецептори m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>;  $\alpha$ 1 адренергични и хистаминови H<sub>1</sub> рецептори. Проучвания с оланзапин върху поведение на животни посочват 5HT, допамин и холинергичен антагонизъм, в съответствие с рецептор-свързващия профил. Оланзапин показва по-голям *in vitro* афинитет към серотонин 5HT<sub>2</sub> в сравнение с допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и по-големи 5 HT<sub>2</sub> в сравнение с D<sub>2</sub>- активност *in vivo* модели. Електрофизиологични изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, докато има малък ефект върху стриатума (A9), участващ в двигателната функция. Оланзапин ограничава един условно избягван отговор, примерен тест на антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, пораждащи катаlepsия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин увеличава отговора в "анксиолитичен" тест.

В проучване с приложение на единична перорална доза (10 mg) и позитрон емисионна томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин показва по-голяма 5HT<sub>2A</sub> заетост, отколкото тази на D<sub>2</sub> допаминовите рецептори. В допълнение, проучване с SPECT изображения при пациенти със шизофрения разкрива, че чувствителните към оланзапин пациенти имат по-ниска D<sub>2</sub> заетост в стриатума, отколкото някои други чувствителни на антипсихотици и рисперидон пациенти, сравнени с отговарящите на лечение с клозапин пациенти.

В две от две плацебо и две от три контролирани с лекарствен продукт за сравнение проучвания с над 2900 пациенти със шизофрения, показващи както положителни, така и отрицателни симптоми, оланзапин се свързваше със статистически значимо по-голямо подобрене на отрицателните, както и на положителните симптоми.

В многонационално, двойно-сляпо сравнително проучване на шизофрения, шизоафективни и свързани нарушения, което включва 1 481 пациенти с различна степен на свързани депресивни симптоми (изходна средна стойност 16,6 за Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), проспективен вторичен анализ за резултата от изходната до крайната точка в промяна на настроението показва статистически значимо подобрене ( $p = 0,001$ ) в полза на оланзапин (-6,0) спрямо халоперидол (-3,1).

При пациенти с манийни или смесени епизоди на биполарно разстройство, оланзапин показва висока ефикасност спрямо плацебо и valproate semisodium (дивалпроекс) при намаляване симптомите на мания в продължение на 3 седмици. Оланзапин показва също така сравнима ефикасност спрямо халоперидол от гледна точка съотношението на пациентите в ремисия на симптомите на мания и депресия в 6 и 12 седмици. В съвместно проучване на пациенти, лекувани с литий или валпроат за най-малко 2 седмици, добавяне на оланзапин 10 mg (комбинирано лечение с литий или валпроат) води до по-голямо намаляване симптомите на мания в сравнение с монотерапия с литий или валпроат след 6 седмици.

В 12-месечно проучване за превенция на рецидив при пациенти с манийни епизоди, които са постигнали ремисия на оланзапин и са били рандомизирани спрямо оланзапин или плацебо, оланзапин показва статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка на биполарен рецидив. Оланзапин също показва статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на превенция както на рецидив в мания, така и на рецидив в депресия.

Във второ 12-месечно проучване за превенция на рецидив при пациенти с манийни епизоди, които постигнали ремисия с комбинация от оланзапин и литий и след това са били рандомизирани



оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е бил статистически не по-ниско спрямо литий на първичната крайна точка на биполярен рецидив (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p = 0,055$ ).

При 18-месечно проучване на комбинирано лечение при пациенти с манийни или смесени епизоди, стабилизирани с оланзапин плюс стабилизатор на настроението (литий или валпроат), дългосрочно комбинирано лечение с оланзапин и литий или валпроат не е с по-голяма статистически значима ефективност спрямо литий или валпроат самостоятелно за отлагане на биполярен рецидив, определено в съответствие със синдромните (диагностичните) критерии.

#### *Педиатрична популация*

Опитът при юноши (на възраст от 13 до 17 години) е ограничен до данни относно краткосрочната ефективност при шизофрения (6 седмици) и мания, свързани с биполярно разстройство I (3 седмици), включващи по-малко от 200 юноши. Оланзапин е прилаган като променлива доза, като се започне с 2,5 mg и варира до 20 mg на ден. По време на лечение с оланзапин, юношите са наддали значително повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на изменения в нивата на общия холестерол на гладно, LDL холестерол, триглицериди и пролактин (вижте точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юношите, отколкото при възрастните. Няма данни за поддържане на ефекта и ограничени данни за продължителна безопасност (вижте точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение, като достига пикови плазмени концентрации в рамките от 5 до 8 часа. Абсорбцията не се повлиява от храната. Абсолютната перорална бионаличност в сравнение с интравенозно приложение не е определена.

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е 10-N-глюкуронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. Цитохромите P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 допринасят за формирането на N-дезметил и 2-хидроксиметил метаболити, като проявяват значително по-малка ин виво фармакологична активност, отколкото оланзапин в проучвания при животни. Преобладаващата фармакологична активност изхожда от оланзапин. След перорален прием, времето на полуживот на оланзапин при здрави индивиди се променя по пол и възраст.

При здрави доброволци в старческа възраст (65 и повече години), в сравнение с доброволци, които не са в тази възраст, времето на полуживот е удължено (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, наблюдавана при пациентите в старческа възраст, е в същия диапазон, както и при по-млади пациенти. При 44 пациенти с шизофрения над 65-годишна възраст, дози от 5 до 20 mg/ден не се свързват с някакъв открояващ се профил на нежелани лекарствени реакции.

При жени, в сравнение с мъже, времето на полуживот е леко удължено (36,7 срещу 32,3 часа), а клирънсът е намален (18,9 срещу 27,3 l/час). Обаче, оланзапин (5-20 mg) показва съпоставим профил на безопасност при жени ( $n=467$ ) и при пациенти от мъжки пол ( $n=869$ ).

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $<10$  ml/min) в сравнение със здрави лица, не се наблюдава значима разлика по отношение време на полуживот (37,7 срещу 32,4 часа), или клирънс (21,2 срещу 25,0 l/час). Проучванията показват, че около 57% от радиоактивно белязан оланзапин се появява в урината, главно като метаболити.

При пушачи с лека степен на чернодробна дисфункция, времето на полуживот (39,3 часа) е удължен и клирънсът (18,0 l/час) е намален аналогично на здрави лица непущачи (48,8 часа и 14,1 l/час, съответно).

При непущачи спрямо пушачи (мъже и жени) времето на полуживот е удължено (39,3 часа), а клирънса е намален (18,6 срещу 27,7 l/час).



Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при индивиди в старческа възраст в сравнение с млади индивиди, при жените в сравнение с мъжете и при непушачите, в сравнение с пушачите. Въпреки това, степента на влияние на възрастта, пола или пушенето върху клирънса и времето на полуживот на оланзапин е малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

В проучване на индивиди от бялата раса, японски и китайски доброволци, не е имало различия във фармакокинетичните параметри между трите популации.

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрация от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и алфа1- кисел гликопротеин.

#### *Педиатрична популация*

Юноши (на възраст от 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин при юноши и възрастни е сходна. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е около 27% по-висока при юноши. Демографски различия между юноши и възрастни включват по-ниска средна телесна маса и по-малко юноши са пушачи. Тези фактори вероятно допринасят за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юношите.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### *Остра (еднократна доза) токсичност*

Признаците на орална токсичност при гризачи са характерни за силни невролептици: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, слюноотделяне и потискане на теглото. Средната летална доза е около 210 mg/kg (мишки) и 175 mg/kg (плъхове). Кучетата понасят еднократни перорални дози до 100 mg/kg без смъртни случаи. Клиничните признаци включват седация, атаксия, тремор, учестен пулс, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни, единична перорална доза до 100 mg/kg води до изтощение, а по-високи дози до замъгляване на съзнанието.

#### *Хронична токсичност*

При проучвания до 3 месеца при мишки и до 1 година при плъхове и кучета, преобладаващите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и промени в хематологичните показатели. Развита е толеранс към потискане на централната нервна система. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. Обратимите ефекти свързани с повишените нива на пролактин при плъхове включват намаляване теглото на яйчниците и матката, и морфологични промени във вагиналният епител и в млечните жлези.

#### *Хематологична токсичност*

Ефекти върху хематологични показатели са установени при всеки вид, включително дозо-свързано намаляване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаляване на циркулиращите левкоцити при плъхове; обаче, няма данни за наличие на цитотоксичност на костния мозък. Обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия, развити в няколко кучета, лекувани с 8 или 10 mg/kg дневно (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 - до 15 пъти по-висока от тази при човека, при 12 mg прием на доза). При кучета с цитопения не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху стволови клетки в костния мозък.

#### *Репродуктивна токсичност*

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията засяга чифтосването на мъжки плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти максималната доза за хора), а репродуктивните параметри се засягат при плъхове получили 3 mg/kg (9 пъти повече от максималната доза за хора). Потомството на плъхове, получавали оланзапин, са наблюдавани забавяне в развитието и преходно понижаване на нивата на активност.

#### *Мутагенност*



Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в пълен набор от стандартни тестове, които включват бактериална мутация и тестове *in vitro* и *in vivo* при бозайници.

#### *Канцерогенност*

Въз основа на резултатите от проучвания при мишки и плъхове е направено заключение, че оланзапин не е канцерогенен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### *Ядро на таблетката:*

Лактоза, безводна  
Целулоза, микрокристална  
Кросповидон  
Магнезиев стеарат

#### *Обвивка на таблетката:*

Поли(винилов) алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Соев лецитин (E322)  
Ксантанова гума (E415)  
Индиго кармин (E132) (само в 15 mg филмирани таблетки)  
Червен железен оксид, (E172) (само в 20 mg филмирани таблетки)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

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

#### *Опаковки блистер:*

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

#### *Опаковки:*

В блистери: 7, 14, 28, 30, 35, 56 и 70 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**



Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður, Исландия

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

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември 2009

