

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20/160080</u>
DE/H/1852/002 & 004/IB/001 19. 02. 2013
Разрешение № <u>24452</u>
Спецификация №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лапозан 10 mg филмирани таблетки

Larozan 10 mg film coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Larozan 10 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg оланзапин (*olanzapine*).

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка от Larozan 10 mg таблетки съдържа 322.64 mg лактоза монохидрат (еквивалентно на 306.51 mg лактоза безводна)..

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Larozan 10 mg филмирани таблетки са бели, кръгли и без надпис от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.



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

Оланзапин е показан за лечение на умеренотезжки до тежки манийни епизоди.

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни

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

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за превенция на рецидив се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нов маниен, смесен или депресивен епизод, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо), с допълнително лечение на симптомите на разстройство на настроението, спрямо клиничните показания.

По време на лечението на шизофрения, маниен епизод и при профилактика на рецидив на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, като тя трябва да варира от 5 до 20 mg/d. Приложението на по-висока от препоръчваната начална доза е показано само след съответна клинична преоценка и трябва да става през интервали не по-малки от 24 часа.



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

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

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

Увреждане на бъбречната и/или чернодробната функция

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

Пол

Началната доза и дозовият интервал обикновено не е необходимо да се променят при жени, спрямо тези при мъже.

Пушачи

Началната доза и дозовият интервал обикновено не е необходимо да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи.

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушач), трябва да се има предвид приложението на по-ниска



начална доза. При такива пациенти трябва да се подходи предпазливо при необходимост от повишаване на дозата.

В случаите, при които се счита за необходимо повишаване на дозата с 2.5 mg трябва да се използват филмирани таблетки Larozan.

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Пациенти, при които е известно, че има риск от появата на глаукома със затворен ъгъл.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция и повишен риск от поява на нежелани мозъчно-съдови реакции

Оланзапин не е показан за лечение на психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността в групата на пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 3,5% спрямо



1,5%). По-високата смъртност не е била свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация 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 тези на плацебо, 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, лекувани с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови нежелани събития, са имали 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 установявана 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 случаи на влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8), а оланзапин не е бил по-ефективен от плацебо при лечение на тези психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизирани с най-ниската ефективна доза от антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да останат на същото лечение и дозировка по време на проучването. Оланзапин е започнат с 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 нарушения на сърдечния ритъм). Допълнителните признаци могат да включват повишение на креатининфосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и симптоми, показателни за НМС, или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични продукти, включително и на оланзапин, трябва да бъде преустановен.

Хипергликемия и диабет

Рядко е докладвана хипергликемия и/или проява или декомпенсация на известен диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теллото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се клинично проследяване в съответствие с практическите ръководства за правилно лечение с антипсихотици, например измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на годишна база след това. Пациентите на лечение с някакъв антипсихотичен продукт, включително с Larozan, трябва да се проследяват за белези и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на гликемичния контрол. Редовно трябва да се следи телесното тегло, например в началото на лечението, на 4-та, 8-та и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и на интервал от 3 месеца след това.

Промени в липидните показатели



Наблюдават се нежелани промени в серумните нива на липидите при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Промените в серумните липиди трябва да се лекуват както е възприето в клиничната практика, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. Липидните показатели на пациенти на лечение с антипсихотични продукти, включително Larozan, трябва редовно да се проследяват в съответствие с практическите ръководства за правилно лечение с антипсихотици, например в началото на лечението, 12 седмици след началото на лечението 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 свързани с тях състояния.

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на серумните трансферази - аланин аминотрасфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание и подходящо проследяване се изисква при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни заболявания, довели до ограничаване на функционалния резерв на черния дроб или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарства. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включващ хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения



Необходимо е внимание при пациенти, които по някаква причина са с нисък брой левкоцити и/или неутрофили, при пациентите за които е известно, че получават продукти, водещи до неутропения, при пациентите с анамнеза за потискане на костния мозък/костно-мозъчна токсичност, при пациентите с потискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациентите с еозинофилия или миелопролиферативни заболявания. Неутропения обикновено се докладва често при едновременно приложение на оланзапин и валпроат (вж. точка 4.8).

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбемболизъм

Нечесто (\geq 0,1% и < 0,01%) се съобщава за връзка във времето между лечение с оланзапин и венозен тромбемболизъм. 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 директните и индиректни допаминови агонисти.

Гърчове

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

Тардивна дискинезия

В клинични проучвания с лекарствен продукт за сравнение и продължителност на лечението една година или по-малка, приложението на оланзапин е свързано със статистически значима по-ниска честота на случаите на дискинезия, изискващи спешно лечение. 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 спиране на приема на продукта. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се появят след прекъсване на лечението.

Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в напреднала възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотици



средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови доклади за оланзапин е докладвана внезапна сърдечна смърт при пациенти, приемащи оланзапин. При ретроспективно наблюдателно кохортно проучване рискът от предполагаема внезапна сърдечна смърт при пациентите, лекувани с оланзапин е бил приблизително два пъти по-голям от риска при пациенти, които не приемат антипсихотици. При проучването рискът при оланзапин е бил съпоставим с риска при атипичните антипсихотици, включени в сборния 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 напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновото ниво. Не се проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Лактоза:

Larozan филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редките наследствени форми на непоносимост към лактоза, Lapp 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

Педиатрична популация

Проучвания за лекарствени взаимодействия са проведени само при възрастни.

Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин



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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Потенциал на оланзапин да влияе върху други лекарствени продукти



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

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

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

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

Влияние върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху функциите на 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).

QT_c интервал

Необходимо е внимание, когато Оланзапин се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT_c интервала. (вж. точка 4.4).

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

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

При новородени, които са били изложени на антипсихотици (включително оланзапин) през третия триместър на бременността съществува риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Докладвани са възбуда, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес и нарушено хранене. Във връзка с това е необходимо внимателно проследяване на новородените.

Кърмене

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като, оланзапин може да доведе до появата на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай, че им се налага да управляват машини, включително моторни превозни средства.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Възрастни

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

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и отклонения на лабораторни показатели по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
			Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишено ниво на холестерол ^{2,3}		Поява или декомпенсация на



	Повишено ниво на глюкоза ⁴ Повишено ниво на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на отнемане ⁷
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT _c интервала(вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			
	Ортостатична хипотония	Тромбемболизъм (включително белодробен емболизъм и тромбоза на	



		дълбоките вени) (вж. Точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на серумните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включващ хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Инконтиненция на урината	Закъсняване на началото на микцията
Бременност, пурпериума и перинатални състояния			



			Неонатален синдром на лекарствено отнемане (вж. Точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸		Висока креатинфосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

¹ Клинично сигнификантно повишаване на теглото е наблюдавано през всички изходни категории по Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 седмици) повишаване на теглото с $\geq 7\%$ спрямо изходното телесно тегло е много често (22.2%), с $\geq 15\%$ спрямо изходното телесно тегло е често (4.2%), а с $\geq 25\%$ спрямо изходното телесно тегло е нечесто (0.8%). Наддаване с $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ от изходното телесно тегло (64.4%, 31.7% и 12.3% респективно) е много често при пациенти с продължителна експозиция (поне 48 седмици).

² Средното повишение на концентрациите на липидите на гладно (общ холестерол, холестерол в LDL и триглицериди) е по-високо при пациенти без данни за нарушение на липидния метаболизъм в началото на проучването.

³ Наблюдава се при нормални изходни нива на холестерол на гладно ($< 5,17$ mmol/l), които нарастват до високи ($\geq 6,2$ mmol/l). Промени в изходните нива на



общия холестерол на гладно от гранични ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol) до високи ($\geq 6,2$ mmol) са много чести.

⁴ Наблюдава се при нормални изходни нива на глюкоза на гладно ($< 5,56$ mmol/l), които нарастват до високи (≥ 7 mmol/l). Промени в изходните нива на глюкозата на гладно от гранични изходни стойности ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) до високи (≥ 7 mmol/l) са много чести.

⁵ Наблюдава се при нормални изходни нива на триглицеридите на гладно ($< 1,69$ mmol/l), които нарастват до високи ($\geq 2,26$ mmol/l). Промени в изходните нива на триглицеридите на гладно от гранични ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) до високи ($\geq 2,26$ mmol/l) са много чести.

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

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

⁸ При клинични проучвания с продължителност до 12 седмици плазмените концентрации на пролактин са превишили горните граници на нормалните стойности при приблизително 30% от пациентите с нормални стойности на пролактин в началото на лечението, лекувани с оланзапин. При повечето от тези пациенти повишението е било леко и е останало под стойности от два пъти горните граници на нормалните стойности. Като цяло при пациенти, лекувани с оланзапин,



потенциално свързаните с гърдата и менструацията клинични прояви (например, аменорея, уголемяване на гърдите, галакторея при жени, и гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже) са били нечести. Често са наблюдавани нежелани реакции, свързани със сексуалната функция (например, еректилна дисфункция при мъже и понижено либидо и при двата пола).

Продължителна употреба (поне 48 седмици)

С времето броят на пациентите, които развиват нежелани лекарствени реакции, като клинично сигнификантни промени в покачване на телото, кръвната глюкоза, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите се увеличава. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

Пациенти с деменция

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

При клинични проучвания при пациенти с лекарственоиндуцирана (допаминово 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 биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и олапзапин води до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат.

Олапзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ($\geq 10\%$) на



тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение на 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 лечение на остро състояние (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 паралелно сравняване на влиянието на оланзапин при юношите спрямо 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 при пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни при сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на юношите, 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. Честотата по-долу е дефинирана както следва: Много чести ($\geq 10\%$), Чести ($\geq 1\%$, но $< 10\%$).

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Повишаване на теглото⁹, повишено ниво на триглицериди¹⁰, повишен апетит.



<i>Чести:</i> Повишено ниво на холестерол ¹¹
Нарушения на нервната система
<i>Много чести:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
Стомашно-чревни нарушения
<i>Чести:</i> Сухота в устата
Хепато-билиарни нарушения
<i>Много чести:</i> Повишения на серумните трансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).
Изследвания
<i>Много чести:</i> Понижен общ билирубин, повишена GGT, повишено плазмено ниво на пролактин ¹² .

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

¹⁰ Наблюдават се за нормални изходни нива на гладно ($< 1,016 \text{ mmol/l}$), които нарастват до високи ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$), и промяна в изходните нива на триглицеридите на гладно от гранични ($\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$).

¹¹ Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно от нормални ($< 4,39 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) са наблюдавани често. Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно от гранични ($\geq 4,39 - < 5,17 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) са много чести.

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



4.9. Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение на предозирането

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

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



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: diaзепини, оксазепини и тиазепини

АТС код: N05A H03

Оланзапин е антипсихотичен, антиманиен и стабилизиращ настроението лекарствен продукт, който показва широк фармакологичен профил по отношение на множество рецепторни системи.

В преклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори (K_i ; <100 nM) за серотонин 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M1 - M5; алфа₁- адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията за влияние на оланзапин върху поведението при животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5 HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин потиска условния рефлекс на отбягване, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, ефект подсказващ нежелано повлияване на моторните функции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора при провеждане на тестове, за установяване на анксиолитична активност.

Проучвания с позитрон-мисионна томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) показва по-голямо свързване с 5HT_{2A}, в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, SPECT при



пациенти с шизофрения показва, че при пациентите чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациентите, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

В две от две плацебо контролирани и в две от три, контролирани с лекарствен продукт за сравнение, клинични проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни, така и отрицателни симптоми, оланзапин показва статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

В мултинационално, двойносляпо, сравнително проучване върху шизифренията, шизоафективните или подобни нарушения, включващо 1 481 пациента с различна степен на свързани с това симптоми на депресия (изходна средна стойност 16,6 по скалата на Montgomery-Asberg за оценяване на тежестта на депресията), проспективния вторичен анализ на промяната на изходната спрямо крайната оценка на настроението, показва статистически значимо подобрене ($p= 0,001$) в полза на оланзапин (-6,0) спрямо халоперидол (-3,1).

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



В 12 - месечно проучване за профилактика на рецидив на маниен епизод, при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка за профилактика на рецидив на маниен епизод при биполярно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на профилактиране на рецидиви както на мания, така и на депресия.

При второ 12 - месечно проучване при профилактика рецидиви на маниен епизод, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал сходна клинична ефикасност като тази на литий по отношение на първичната крайна точка за профилактика на рецидив на биполярно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%; $p=0,055$).

При 18-месечно проучване на комбинирано лечение на маниен или смесен епизод при пациенти, стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин, съвместно с литий или валпроат не е със статистически значима по-добра клинична ефикасност спрямо литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство, съгласно диагностичните критерии на синдрома.

Педиатрична популация

Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефективност при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с биполярно 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, холестерол в LDL, триглицериди и пролактин (вж. точки 4.4 и 4.8), изследвани на гладно, е



по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2. Фармакокинетични свойства

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

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

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

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



Не е установена значима разлика във времето на полуживот (37,7 спрямо 32,4 часа), както и в клирънса (21,2 спрямо 25,0 l/час) между пациентите с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <10 ml/min) и здравите индивиди. Проучванията показват, че около 57% от белязания с радиоактивни изотопи оланзапин се установява в урината главно под формата на метаболити.

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

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, степента на влияние на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка, в сравнение с общата интериндивидуална вариабилност.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри при проучвания проведени сред европейци, японци и китайци.

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е 93% при концентрации в рамките от 7 до около 1 000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и алфа₁-кисел гликопротеин.

Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е с около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи сред



юношите. Подобни фактори е възможно да допринасят за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност (при прилагане на еднократна доза)

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачите са характерни за мощните невролептици: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулсии, саливация, и потискане на увеличаването на теглото. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg (за мишки) и 175 mg/kg (за плъхове). Кучетата понасят еднократна доза до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Към клиничните прояви спадат седирание, атаксия, тремор, ускорен пулс, затруднено дишане, миоза, и анорексия. При маймуни единични перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а високите дози и до потискане на съзнанието.

Хронична токсичност

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

Хематологична токсичност:

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижение на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцитите при плъхове; не се установяват обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден



(общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При кучета с цитопения не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човека). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност, при проведените в пълен обем стандартни тестове, включващи бактериални мутационни тестове и *in vitro* и *in vivo* тестовете при бозайници.

Канцерогенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат



Покритие на таблетката:

Opadry II 33G28707 състоящо се от:

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Лактоза монохидрат

Макрогол 3000

Триацетин.

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30° С.

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

6.5. Данни за опаковката

Larozan филмирани таблетки се доставят в кутии с 7, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56 или 70 филмирани таблетки в блистерни опаковки (трипластово Al /Al фолио).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа



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

7. Притежател на разрешението за употреба

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str, P.O. Box 51409, Limassol, CY 3505,
Кипър

8. Номер(а) на разрешението за употреба

Larozan 10 mg филмирани таблетки: 20100080

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешение: 09.02.2010

Дата на последно подновяване:

10. Дата на актуализиране на текста

Март 2012

