

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 2,5 mg филмирана таблетка

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg оланзапин (*olanzapine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 71,3 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Кръгли, бели, двойно изпъкнали таблетки с надпис "OL 2.5" от едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Възрастни

Шизофрения: Препоръчаната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до

нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на 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 недостатъчно данни за безопасност и ефективност. В краткосрочни проучвания при пациенти в юношеска възраст е докладвано значимо увеличение на телесното тегло, изменения в нивата на липидите и пролактина в сравнение с проучвания при възрастни пациенти (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1, и 5.2).

Възрастни хора 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).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

По-ниска начална доза (5 mg) трябва да се има предвид при подобни пациенти. В случаи на умерено тежка 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 режим не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

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

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от поява на теснобъгълна глаукома.

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

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

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

Оланзапин не е показан за лечение на психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с

продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

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

#### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са били докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е бил започван в дози от 2,5 mg/дневно и е бил титриран до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми показателни за НМС или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

#### Хипергликемия и диабет

Нечестое докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е било докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и ежегодно след това. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Теглото трябва да се мониторира редовно, т.е. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започването на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това.

#### Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с

рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

#### Антихолинергична активност

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

#### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание и да се организира проследяването при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекратено.

#### Неутропения

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

#### Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са били докладвани рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) при рязко спиране на оланзапин.

#### QT интервал

В клинични проучвания са били 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 изходно QTcF  $< 500$  msec) при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

#### Тромбоемболизъм

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

### Общо действие върху ЦНС

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

### Припадъци

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

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст нечесто е била наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

### Лактоза

Olanzapine Teva филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациентите с рядка наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

### Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, 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. Било е наблюдавано само леко до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е било 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 дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

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

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

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

### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма съответни добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или планират 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 действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

#### *Кърмене*

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

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

Няма проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до поява на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени ако управляват машини, включително моторни превозни средства.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### *Възрастни*

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

*Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции* В представената таблица са изброени нежелани реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и от клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).



Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>			
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи	Хипотермия <sup>12</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирация) <sup>11</sup> Тардивна дискинезия <sup>11</sup> Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) <sup>12</sup> Симптоми на прекъсване <sup>7,12</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
		Епистаксис <sup>9</sup>	
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на $QT_c$ (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) <sup>11</sup>
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбоембол изъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)	

		(вж. точка 4.4)	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) <sup>11</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия /уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток Пирексия <sup>10</sup>		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>11</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
			Неонатален синдром

			на лекарственото отхвърляне (вж. точка 4.6)
--	--	--	---

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е било наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е било много често (22,2%),  $\geq 15\%$  е било често (4,2 %), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8 %). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) много често е било наддаването на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %)

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са били по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l) са били много чести.

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

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на Паркинсонизъм и дистония при пациенти лекувани с оланзапин е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на Паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

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

<sup>8</sup> В клинични проучвания до 12 седмици, плазмените концентрации на пролактин са надвишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от пациентите на лечение с оланзапин, които са имали нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти, повишенията на стойностите обикновено са били умерени и са останали под двукратната стойност на горната граница на нормата.

<sup>9</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>10</sup> Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>11</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>12</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота,

определена над горната граница от 95% интервал на доверителност, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

При пациенти, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин е било свързано с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти са абнормна походка и падания. Често са били наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

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

В едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и оланзапин е водило до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високите плазмени нива на валпроат. Когато оланзапин се прилага с литий или валпроат, това води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е било наблюдавано повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е било свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на състоянието на юношите с това на 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 в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> След краткосрочно лечение (медианна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е било много често (40,6%),  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е било често (7,1%), а  $\geq 25\%$  е било често (2,5%). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4%  $\geq 7\%$ , 55,3% наддават  $\geq 15\%$ , а 29,1% наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.

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

<sup>15</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39 \text{ mmol/l}$ ) до най-висока стойност ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39 - < 5,17 \text{ mmol/l}$ ) до най-висока стойност ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ) са много чести.

<sup>16</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са били докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 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 седиране до кома.

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

### Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да се приложат стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка,

приемане на активен въглен). Едновременното прилагане на активен въглен е показало намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане 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 система е необходимо за 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: антипсихотици: диазепини, оксазепини и триазепини, АТС код: N05AH03.

*Фармакодинамични ефекти* Оланзапин е антипсихотично, антимаанейно и стабилизиращо настроеното средство, което показва широк фармакологичен профил по отношение на множество рецепторни системи.

В предклинични проучвания е бил доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; допамин  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; холинергични мускаринови рецептори  $M_1$ - $M_5$ ;  $\alpha_1$  адренергични; и хистаминови  $H_1$  рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало  $5HT$ , допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите  $5HT_2$ , отколкото допаминовите  $D_2$  рецептори и по-голяма  $5HT_2$  активност в сравнение с  $D_2$  активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните ( $A_{10}$ ) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции ( $A_9$ ), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с  $5HT_{2A}$  в сравнение с допаминовите  $D_2$  рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с  $D_2$  в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти

*Клинична ефикасност* В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

В мултинационално, двойно сляпо, сравнително проучване върху шизофренията, шизоафективните или подобни нарушения, включващо 1 481 пациента с различна степен на свързани с това симптоми на депресия (изходна средна стойност 16,6 по скалата на Montgomery-Asberg за класифициране на депресията), проспективния вторичен анализ на промяната на изходния спрямо крайния скор на настоеието е показал 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 биполарни разстройства, оланзапин е показал по-висока ефикасност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинастрий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също е показал сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти получили ремисия на симптоми на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В проучване с оланзапин в комбинация с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 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 рецидиви на манийни епизоди 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 първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

Във второ 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

В 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат, не е статистически по-добро спрямо лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство съгласно критериите за 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

#### Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

Биотрансформация Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуване на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска

фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

#### Елиминиране

След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 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 жени (n=467) и мъже (n=869).

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

Пушачи При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция, средният елиминационен полуживот (39,3 часа) е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) е намален в сравнение със здрави индивиди непущачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час).

При непущачи (мъже и жени) средният елиминационен полуживот е удължен (38,6 спрямо 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 l/час) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непущачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри в проучвания проведени с европейци, японци и китайци.

#### Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

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

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

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



единични перорални дози до 100 mg/kg телесно тегло водят до прострация, а високите дози и до непълна загуба на съзнание.

#### Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност: Ефекти върху хематологичните параметри са установени при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не са установени обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg телесно тегло/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно) е била наблюдавана обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg телесно тегло (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 телесно тегло (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е бил даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове са довели до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Хидроксипропилцелулоза  
Кросповидон тип А  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Хипромелоза  
Оцветяваща смес бяла (полидекстроза, хипромелоза, глицерол диацетат, макрогол 8000, титанов диоксид E171)

## **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3. Срок на годност**

18 месеца

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

Да се съхранява под 25°C.

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

## **6.5. Данни за опаковката**

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC-алуминий в картонени кутии от 28, 30, 35, 56, 70 или 98 филмирани таблетки в опаковка.

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**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

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

EU/1/07/427/001 – Olanzapine Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/002 – Olanzapine Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/038 – Olanzapine Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/003 – Olanzapine Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/048 – Olanzapine Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/058 – Olanzapine Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по Лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olanzapine Teva 5 mg филмирана таблетка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 68,9 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгли, бели, двойно изпъкнали таблетки с надпис "OL 5" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Възрастни

Шизофрения: Препоръчаната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до

нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на 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 недостатъчно данни за безопасност и ефективност. В краткосрочни проучвания при пациенти в юношеска възраст е докладвано значимо увеличение на телесното тегло, изменения в нивата на липидите и пролактина в сравнение с проучвания при възрастни пациенти (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1, и 5.2).

Възрастни хора 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).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

По-ниска начална доза (5 mg) трябва да се има предвид при подобни пациенти. В случаи на умерено тежка 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 режим не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

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

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от поява на тесноъгълна глаукома.

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

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

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

Оланзапин не е показан за лечение на психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с

продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

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

#### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са били докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е бил започван в дози от 2,5 mg/дневно и е бил титриран до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми показателни за НМС или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

#### Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е било докладвано предшестващо повишаване на телното, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и ежегодно след това. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Телното трябва да се мониторира редовно, т.е. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започването на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това..

#### Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се

лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е. при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

#### Антихолинергична активност

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

#### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание и да се организира проследяването при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекратено.

#### Неутропения

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

#### Прекъсване на лечението

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

#### QT интервал

В клинични проучвания са били 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 изходно QTcF  $< 500$  msec) при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

#### Тромбоемболизъм

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

### Общо действие върху ЦНС

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

### Припадъци

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

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст нечесто е била наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

### Лактоза

Olanzapine Teva филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациентите с рядка наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

### Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, 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. Било е наблюдавано само леко до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е било съответно 52% и 108%. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли пониска 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 дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

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

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

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

### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма съответни добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или планират да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, поради ограничените данни 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 действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността, съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

#### *Кърмене*

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

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

Няма проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до поява на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени ако управляват машини, включително моторни превозни средства.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### *Възрастни*

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

##### *Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции*

В представената таблица са изброени нежелани реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и от клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10\%$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>			
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи	Хипотермия <sup>12</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирация) <sup>11</sup> Тардивна дискинезия <sup>11</sup> Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Симптоми на прекъсване <sup>7,12</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
		Епистаксис <sup>9</sup>	
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на QT <sub>c</sub> (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж.	

		точка 4.4)	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) <sup>11</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
		Незадържане на урина, Задържане на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток Пирексия <sup>10</sup>		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>11</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
			Неонатален синдром

			на лекарственото отхвърляне (вж. точка 4.6)
--	--	--	---

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е било наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е било много често (22,2%),  $\geq 15\%$  е било често (4,2 %), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8 %). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) много често е било наддаването на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %)

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са били по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l) са били много чести.

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

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на Паркинсонизъм и дистония при пациенти лекувани с оланзапин е по-висока, но не и статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на Паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

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

<sup>8</sup> В клинични проучвания до 12 седмици, плазмените концентрации на пролактин са надвишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от пациентите на лечение с оланзапин, които са имали нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти, повишенията на стойностите обикновено са били умерени и са останали под двукратната стойност на горната граница на нормата.

<sup>9</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>10</sup> Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>11</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>12</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота,

определена над горната граница от 95% интервал на доверителност, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

При пациенти, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин е било свързано с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти са абнормна походка и падания. Често са били наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

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

В едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и олапзапин е водело до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високите плазмени нива на валпроат. Когато олапзапин се прилага с литий или валпроат, това води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с олапзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е било наблюдавано повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е било свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Педиатрична популация

Олапзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на състоянието на юношите с това на 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 в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> След краткосрочно лечение (медианна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е било много често (40,6 %),  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е било често (7,1 %), а  $\geq 25\%$  е било често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 %  $\geq 7\%$ , 55,3 % наддават  $\geq 15\%$ , а 29,1 % наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.

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

<sup>15</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>16</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са били докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 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 седиране до кома.

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

### Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да се приложат стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка,

приемане на активен въглен). Едновременното прилагане на активен въглен е показало намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане 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 система е необходимо за 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: антипсихотици: диазепини, оксазепини и триазепини, АТС код: N05AH03.

#### Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е бил доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; допамин  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; холинергични мускаринови рецептори  $M_1$ - $M_5$ ;  $\alpha_1$  адренергични; и хистаминови  $H_1$  рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало  $5HT$ , допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите  $5HT_2$ , отколкото допаминовите  $D_2$  рецептори и по-голяма  $5HT_2$  активност в сравнение с  $D_2$  активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с  $5HT_{2A}$  в сравнение с допаминовите  $D_2$  рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с  $D_2$  в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти

#### Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполарни разстройства, оланзапин е показал по-висока ефикасност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинатрий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също е показал сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти получили ремисия на симптоми на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В проучване с оланзапин в комбинация с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 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 рецидиви на манийни епизоди 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 първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

Във второ 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

В 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат, не е статистически по-добро спрямо лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство съгласно критериите за 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### *Абсорбция*

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

### *Разпределение*

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

### *Биотрансформация*

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуване



на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

#### *Елиминиране*

След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 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 жени (n=467) и мъже (n=869).

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Пушачи*

При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция, средният елиминационен полуживот (39,3 часа) е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) е намален в сравнение със здрави индивиди непущачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час).

При непущачи (мъже и жени) средният елиминационен полуживот е удължен (38,6 спрямо 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 l/час) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непущачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри в проучвания проведени с европейци, японци и китайци.

#### *Педиатрична популация*

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

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

#### *Остра (при единична доза) токсичност*

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачите са характерни за мощните невротропици: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулсии, саливация и потискане на

наддаването. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg (за мишки) и 175 mg/kg (за плъхове). Кучетата понасят единична доза до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Към клиничните признаци спадат седирание, атаксия, тремор, ускорен сърдечен ритъм, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни единични перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а високите дози и до непълна загуба на съзнание.

#### Токсичност при многократно приложение

В проучвания върху мишки с продължителност до 3 месеца и върху плъхове и кучета с продължителност съответно до 1 година, преобладаващи ефекти са били потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа са намалявали 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 са установени при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не са установени обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно) е била наблюдавана обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява 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 телесно тегло (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е бил даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове са довели до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Хидроксипропилцелулоза  
Кросповидон тип А  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Хипромелоза

Оцветяваща смес бяла (полидекстроза, хипромелоза, глицерол диацетат, макрогол 8000, титанов диоксид E171)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

18 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

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

## **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC-алуминий в картонени кутии с 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 филмирани таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

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

EU/1/07/427/004 – Olanzapine Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/005 – Olanzapine Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/038 – Olanzapine Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/006 – Olanzapine Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 50 таблетки в кутия

EU/1/07/427/007 – Olanzapine Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/049 – Olanzapine Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/059 – Olanzapine Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по Лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olanzapine Teva 7,5 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 7,5 mg оланзапин (*olanzapine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 103,3 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгли, бели, двойно изпъкнали таблетки с надпис "OL 7.5" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Възрастни

Шизофрения: Препоръчаната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до

нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на 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 недостатъчно данни за безопасност и ефективност. В краткосрочни проучвания при пациенти в юношеска възраст е докладвано значимо увеличение на телесното тегло, изменения в нивата на липидите и пролактина в сравнение с проучвания при възрастни пациенти (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1, и 5.2).

Възрастни хора 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).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

По-ниска начална доза (5 mg) трябва да се има предвид при подобни пациенти. В случаи на умерено тежка 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 режим не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

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

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от поява на тесноъгълна глаукома.

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

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

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

Оланзапин не е показан за лечение на психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с

продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

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

#### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са били докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е бил започван в дози от 2,5 mg/дневно и е бил титриран до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми показателни за НМС или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

#### Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е било докладвано предшестващо повишаване на теллото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и ежегодно след това. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Теллото трябва да се мониторира редовно т.е. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започването на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това..

#### Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се

лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рисков фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

#### Антихолинергична активност

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

#### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание и да се организира проследяването при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекратено.

#### Неутропения

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

#### Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са били докладвани рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) при рязко спиране на оланзапин.

#### QT интервал

В клинични проучвания са били 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 изходно QTcF  $< 500$  msec) при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

#### Тромбоемболизъм

Нечесто ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ) се съобщава за връзка във времето между лечение с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозния тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рисков фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рисков 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 комбиниране на продукта с други централнодействащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

### Припадъци

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

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст нечесто е била наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

### Лактоза

Olanzapine Teva филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациентите с рядка наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

### Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, 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. Било е наблюдавано само леко до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е било съответно 52% и 108%. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли пониска 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 дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

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

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

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

### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма съответни добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или планират 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 действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността, съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

#### *Кърмене*

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

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

Няма проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до поява на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени ако управляват машини, включително моторни превозни средства.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### *Възрастни*

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

##### *Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции*

В представената таблица са изброени нежелани реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и от клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10\%$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000\%$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>			
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи	Хипотермия <sup>12</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирания) <sup>1</sup> Тардивна дискинезия <sup>11</sup> Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) <sup>12</sup> Симптоми на прекъсване <sup>7,12</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
		Епистаксис <sup>9</sup>	
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на QT <sub>c</sub> (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) <sup>11</sup>
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	

<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) <sup>11</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
		Незадържане на урина, Задържане на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>	
<b>период</b>			
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток Пирексия <sup>10</sup>		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>11</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
			Неонатален синдром на лекарственото

			отхвърляне (вж. точка 4.6)
--	--	--	----------------------------

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е било наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е било много често (22,2%),  $\geq 15\%$  е било често (4,2 %), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8 %). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) много често е било наддаването на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %)

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са били по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l) са били много чести.

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

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на Паркинсонизъм и дистония при пациенти лекувани с оланзапин е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на Паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

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

<sup>8</sup> В клинични проучвания до 12 седмици, плазмените концентрации на пролактин са надвишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от пациентите на лечение с оланзапин, които са имали нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти, повишенията на стойностите обикновено са били умерени и са останали под двукратната стойност на горната граница на нормата.

<sup>9</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>10</sup> Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>11</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>12</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена над горната граница от 95% интервал на доверителност, чрез използване на

интегрираната база-данни на Оланзепин.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

При пациенти, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин е било свързано с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти са абнормна походка и падания. Често са били наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

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

В едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и оланзапин е водело до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високите плазмени нива на валпроат. Когато оланзапин се прилага с литий или валпроат, това води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е било наблюдавано повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е било свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на състоянието на юношите с това на 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 в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> След краткосрочно лечение (медианна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е било много често (40,6 %),  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е било често (7,1 %), а  $\geq 25\%$  е било често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 %  $\geq 7\%$ , 55,3 % наддават  $\geq 15\%$ , а 29,1 % наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.

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

<sup>15</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>16</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са били докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалист се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 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 седиране до кома.

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

### Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да се приложат стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка,



приемане на активен въглен). Едновременното прилагане на активен въглен е показало намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане 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 система е необходимо за 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: антипсихотици: диазепини, оксазепини и триазепини, АТС код: N05AH03.

#### Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е бил доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; допамин  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; холинергични мускаринови рецептори  $M_1$ - $M_5$ ;  $\alpha_1$  адренергични; и хистаминови  $H_1$  рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало  $5HT$ , допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите  $5HT_2$ , отколкото допаминовите  $D_2$  рецептори и по-голяма  $5HT_2$  активност в сравнение с  $D_2$  активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните ( $A_{10}$ ) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции ( $A_9$ ), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с  $5HT_{2A}$  в сравнение с допаминовите  $D_2$  рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с  $D_2$  в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти

#### Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполарни разстройства, оланзапин е показал по-висока ефикасност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинастрий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също е показал сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти получили ремисия на симптоми на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В проучване с оланзапин в комбинация с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 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 рецидиви на манийни епизоди 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 първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

Във второ 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

В 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат, не е статистически по-добро спрямо лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство съгласно критериите за 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### *Абсорбция*

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

### *Разпределение*

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

### *Биотрансформация*

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуване

на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

#### *Елиминиране*

След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 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 жени (n=467) и мъже (n=869).

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Пушачи*

При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция, средният елиминационен полуживот (39,3 часа) е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) е намален в сравнение със здрави индивиди непущачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час).

При непущачи (мъже и жени) средният елиминационен полуживот е удължен (38,6 спрямо 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 l/час) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непущачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри в проучвания проведени с европейци, японци и китайци.

#### *Педиатрична популация*

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

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

#### Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност: Ефекти върху хематологичните параметри са установени при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не са установени обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg телесно тегло/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно) е била наблюдавана обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg телесно тегло (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 телесно тегло (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е бил даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове са довели до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон тип А

Силициев диоксид, колоиден безводен

Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Оцветяваща смес, бяла (полидекстроза, хипромелоза, глицерол диацетат, макрогол 8000, титанов диоксид E171)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

18 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

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

## **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC-алуминий в картонени кутии с 28, 30, 35, 56, 70 или 98 филмирани таблетки в кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

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

EU/1/07/427/008 – Olanzapine Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/009 – Olanzapine Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/040 – Olanzapine Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/010 – Olanzapine Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/050 – Olanzapine Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/060 – Olanzapine Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olanzapine Teva 10 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 137,8 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т.б.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгли, бели, двойно изпъкнали таблетки с надпис "OL 10" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Възрастни

Шизофрения: Препоръчаната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до

нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на 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 недостатъчно данни за безопасност и ефективност. В краткосрочни проучвания при пациенти в юношеска възраст е докладвано значимо увеличение на телесното тегло, изменения в нивата на липидите и пролактина в сравнение с проучвания при възрастни пациенти (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1, и 5.2).

Възрастни хора 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).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

По-ниска начална доза (5 mg) трябва да се има предвид при подобни пациенти. В случаи на умерено тежка 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 режим не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

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

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от поява на тесноъгълна глаукома.

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

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

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

Оланзапин не е показан за лечение на психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с



продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

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

#### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са били докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е бил започван в дози от 2,5 mg/дневно и е бил титриран до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми показателни за НМС или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

#### Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е било докладвано предшестващо повишаване на телното, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и ежегодно след това. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Телното трябва да се мониторира редовно т.е. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започването на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това..

#### Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се

лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рисков фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

#### Антихолинергична активност

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

#### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание и да се организира проследяването при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекратено.

#### Неутропения

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

#### Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са били докладвани рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) при рязко спиране на оланзапин.

#### QT интервал

В клинични проучвания са били 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 изходно QTcF  $< 500$  msec) при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

#### Тромбоемболизъм

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

### Общо действие върху ЦНС

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

### Припадъци

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

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст нечесто е била наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

### Лактоза

Olanzapine Teva филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациентите с рядка наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

### Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, 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. Било е наблюдавано само леко до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е било 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 дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

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

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

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

### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма съответни добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или планират да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, поради ограничените данни 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 действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността, съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

#### *Кърмене*

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

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

Няма проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до поява на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени ако управляват машини, включително моторни превозни средства.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### *Възрастни*

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

##### *Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции*

В представената таблица са изброени нежелани реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и от клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10\%$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>			
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи	Хипотермия <sup>12</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирация) <sup>1</sup> Тардивна дискинезия <sup>11</sup> Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) <sup>12</sup> Симптоми на прекъсване <sup>7, 12</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
		Епистаксис <sup>9</sup>	
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на QT <sub>c</sub> (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) <sup>11</sup>
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	

<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) <sup>11</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
		Незадържане на урина, Задържане на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
	Ерекtilна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток Пирексия <sup>10</sup>		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>11</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
			Неонатален синдром на лекарственото

			отхвърляне (вж. точка 4.6)
--	--	--	----------------------------

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е било наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е било много често (22,2%),  $\geq 15\%$  е било често (4,2 %), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8 %). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) много често е било наддаването на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %)

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са били по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l) са били много чести.

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

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на Паркинсонизъм и дистония при пациенти лекувани с оланзапин е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на Паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

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

<sup>8</sup> В клинични проучвания до 12 седмици, плазмените концентрации на пролактин са надвишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от пациентите на лечение с оланзапин, които са имали нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти, повишенията на стойностите обикновено са били умерени и са останали под двукратната стойност на горната граница на нормата.

<sup>9</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>10</sup> Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>11</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>12</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота,



определена над горната граница от 95% интервал на доверителност, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

При пациенти, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин е било свързано с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти са абнормна походка и падания. Често са били наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

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

В едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и олапзапин е водело до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високите плазмени нива на валпроат. Когато олапзапин се прилага с литий или валпроат, това води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с олапзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е било наблюдавано повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е било свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Педиатрична популация

Олапзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на състоянието на юношите с това на 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 в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> След краткосрочно лечение (медианна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е било много често (40,6 %),  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е било често (7,1 %), а  $\geq 25\%$  е било често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 %  $\geq 7\%$ , 55,3 % наддават  $\geq 15\%$ , а 29,1 % наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.

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

<sup>15</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>16</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са били докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалист се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 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 седиране до кома.

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

### Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да се приложат стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка,

приемане на активен въглен). Едновременното прилагане на активен въглен е показало намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане 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 система е необходимо за 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: антипсихотици: диазепини, оксазепини и триазепини, АТС код: N05AH03.

#### Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е бил доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; допамин  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; холинергични мускаринови рецептори  $M_1$ - $M_5$ ;  $\alpha_1$  адренергични; и хистаминови  $H_1$  рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало  $5HT$ , допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите  $5HT_2$ , отколкото допаминовите  $D_2$  рецептори и по-голяма  $5HT_2$  активност в сравнение с  $D_2$  активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните ( $A_{10}$ ) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции ( $A_9$ ), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с  $5HT_{2A}$  в сравнение с допаминовите  $D_2$  рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с  $D_2$  в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти

#### Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполарни разстройства, оланзапин е показал по-висока ефикасност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинастрий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също е показал сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти получили ремисия на симптоми на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В проучване с оланзапин в комбинация с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 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 рецидиви на манийни епизоди 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 първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

Във второ 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

В 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат, не е статистически по-добро спрямо лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство съгласно критериите за 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### *Абсорбция*

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

### *Разпределение*

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

### *Биотрансформация*

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуване

на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

#### *Елиминиране*

След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 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 жени (n=467) и мъже (n=869).

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Пушачи*

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

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

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

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри в проучвания проведени с европейци, японци и китайци.

#### *Педиатрична популация*

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

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

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

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачите са характерни за мощните невротропици: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулсии, саливация и потискане на

наддаването. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg телесно тегло (за мишки) и 175 mg/kg телесно тегло (за плъхове). Кучетата понасят еднократна доза до 100 mg/kg телесно тегло без да се наблюдава летален изход. Към клиничните признаци спадат седиране, атаксия, тремор, ускорен сърдечен ритъм, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни единични перорални дози до 100 mg/kg телесно тегло водят до прострация, а високите дози и до непълна загуба на съзнание.

#### Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност: Ефекти върху хематологичните параметри са установени при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не са установени обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg телесно тегло/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно) е била наблюдавана обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg телесно тегло (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 телесно тегло (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е бил даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове са довели до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Хидроксипропилцелулоза  
Кросповидон тип А  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Хипромелоза

Оцветяваща смес, бяла (полидекстроза, хипромелоза, глицерол диацетат, макрогол 8000, титанов диоксид Е171)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

18 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

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

## **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC- алуминий в картонени кутии от 7, 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 филмирани таблетки в кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

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

EU/1/07/427/011 – Olanzapine Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 7 таблетки в кутия  
EU/1/07/427/012 – Olanzapine Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия  
EU/1/07/427/013 – Olanzapine Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия  
EU/1/07/427/041 – Olanzapine Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия  
EU/1/07/427/014 – Olanzapine Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 50 таблетки в кутия  
EU/1/07/427/015 – Olanzapine Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия  
EU/1/07/427/051 – Olanzapine Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия  
EU/1/07/427/061 – Olanzapine Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>



## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 15 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg оланзапин (*olanzapine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 226,7 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т.6.1

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Светло синя, овална, двойно изпъкнала таблетка с надпис "OL 15" от едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Възрастни

Шизофрения: Препоръчаната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до

нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на 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 недостатъчно данни за безопасност и ефективност. В краткосрочни проучвания при пациенти в юношеска възраст е докладвано значимо увеличение на телесното тегло, изменения в нивата на липидите и пролактина в сравнение с проучвания при възрастни пациенти (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1, и 5.2).

Възрастни хора 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).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

По-ниска начална доза (5 mg) трябва да се има предвид при подобни пациенти. В случаи на умерено тежка 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 режим не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

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

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от поява на теснобъгълна глаукома.

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

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

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

Оланзапин не е показан за лечение на психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с

продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

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

#### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са били докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е бил започван в дози от 2,5 mg/дневно и е бил титриран до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми показателни за НМС или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

#### Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е било докладвано предшестващо повишаване на теллото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и ежегодно след това. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Теллото трябва да се мониторира редовно, т.е. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започването на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това..

#### Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се

лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рисков фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

#### Антихолинергична активност

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

#### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание и да се организира проследяването при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекратено.

#### Неутропения

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

#### Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са били докладвани рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) при рязко спиране на оланзапин.

#### QT интервал

В клинични проучвания са били 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 изходно QTcF  $< 500$  msec) при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

#### Тромбоемболизъм

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

### Общо действие върху ЦНС

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

### Припадъци

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

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст нечесто е била наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

### Лактоза

Olanzapine Teva филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациентите с рядка наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

### Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, 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. Било е наблюдавано само леко до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

#### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е било съответно 52% и 108%. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли пониска 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 дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

#### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

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

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

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

#### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### *Бременност*

Няма съответни добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или планират 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 действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността, съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

#### *Кърмене*

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

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

Няма проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до поява на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени ако управляват машини, включително моторни превозни средства.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Възрастни

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

##### Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

В представената таблица са изброени нежелани реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и от клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>			
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи	Хипотермия <sup>12</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирация) <sup>11</sup> Тардивна дискинезия <sup>11</sup> Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Симптоми на прекъсване <sup>7,12</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
		Епистаксис <sup>9</sup>	
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на $QT_c$ (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбоембол изъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка	



		4.4)	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) <sup>11</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
		Незадържане на урина Задържане на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия /уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток Пирексия <sup>10</sup>		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>11</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
			Неонатален синдром на лекарственото отхвърляне (вж. точка 4.6)

<sup>9</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>10</sup> Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>11</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>12</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена над горната граница от 95% интервал на доверителност, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е било наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е било много често (22,2%),  $\geq 15\%$  е било често (4,2 %), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8 %). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) много често е било наддаването на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %)

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са били по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l) са били много чести.

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

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на Паркинсонизъм и дистония при пациенти лекувани с оланзапин е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на Паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

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

<sup>8</sup> В клинични проучвания до 12 седмици, плазмените концентрации на пролактин са надвишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от пациентите на лечение с оланзапин, които са имали нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти, повишенията на стойностите обикновено са били умерени и са останали под двукратната стойност на горната граница на нормата.

*Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)*

При пациенти, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин е било свързано с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти са абнормна походка и падания. Често са били наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

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

В едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и оланзапин е водело до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високите плазмени нива на валпроат. Когато оланзапин се прилага с литий или валпроат, това води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е било наблюдавано повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е било свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на състоянието на юношите с това на 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 в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> След краткосрочно лечение (медианна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е било много често (40,6%),  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е било често (7,1%), а  $\geq 25\%$  е било често (2,5%). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4%  $\geq 7\%$ , 55,3% наддават  $\geq 15\%$ , а 29,1% наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.

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

<sup>15</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>16</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са били докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалист се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

## 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 седиране до кома.

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

### Лечение

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

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане 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 система е необходимо за 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: антипсихотици: диазепини, оксазепини и триазепини, АТС код: N05AH03.

#### Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е бил доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<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. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT<sub>2</sub>, отколкото допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и по-голяма 5HT<sub>2</sub> активност в сравнение с D<sub>2</sub> активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT<sub>2A</sub> в сравнение с допаминовите D<sub>2</sub> рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D<sub>2</sub> в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти

#### Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

В мултинационално, двойно сляпо, сравнително проучване върху шизофренията, шизоафективните или подобни нарушения, включващо 1 481 пациента с различна степен на свързани с това симптоми на депресия (изходна средна стойност 16,6 по скалата на

Montgomery-Asberg за класифициране на депресията), проспективния вторичен анализ на промяната на изходния спрямо крайния скор на настоеието е показал 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 биполарни разстройства, оланзапин е показал по-висока ефикасност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинатрий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също е показал сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти получили ремисия на симптоми на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В проучване с оланзапин в комбинация с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 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 рецидиви на манийни епизоди 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 първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

Във второ 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

В 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат, не е статистически по-добро спрямо лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство съгласно критериите за 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

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

#### Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 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 жени (n=467) и мъже (n=869).

### Бъбречно увреждане

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

### Пушачи

При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция, средният елиминационен полуживот (39,3 часа) е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) е намален в сравнение със здрави индивиди непущачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час).

При непущачи (мъже и жени) средният елиминационен полуживот е удължен (38,6 спрямо 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 l/час) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непущачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри в проучвания проведени с европейци, японци и китайци.

### Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

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

#### Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност: Ефекти върху хематологичните параметри са установени при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не са установени обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg телесно тегло/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно) е била наблюдавана обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg телесно тегло (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 телесно тегло (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е бил даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове са довели до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон тип А

Силициев диоксид, колоиден безводен



Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Оцветяваща смес, синя (полидекстроза, хипромелоза, глицерол диацетат, макрогол 8000, титанов диоксид E171, индигокармин оцветител E132)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

18 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

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

## **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC-алуминий в картонени кутии с 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 филмирани таблетки в кутия.

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**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

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

EU/1/07/427/016 – Olanzapine Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/017 – Olanzapine Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/042 – Olanzapine Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/018 – Olanzapine Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 50 таблетки в кутия

EU/1/07/427/019 – Olanzapine Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/052 – Olanzapine Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/062 – Olanzapine Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olanzapine Teva 20 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg оланзапин (*olanzapine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 275,5 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т.6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова, двойно изпъкнала, овална таблетка с надпис "OL 20" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Възрастни

Шизофрения: Препоръчаната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до

нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на 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 недостатъчно данни за безопасност и ефективност. В краткосрочни проучвания при пациенти в юношеска възраст е докладвано значимо увеличение на телесното тегло, изменения в нивата на липидите и пролактина в сравнение с проучвания при възрастни пациенти (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1, и 5.2).

Възрастни хора 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).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

По-ниска начална доза (5 mg) трябва да се има предвид при подобни пациенти. В случаи на умерено тежка 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 режим не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

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

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от поява на теснобъгълна глаукома.

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

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

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

Оланзапин не е показан за лечение на психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с

продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

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

#### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са били докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е бил започван в дози от 2,5 mg/дневно и е бил титриран до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми показателни за НМС или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

#### Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е било докладвано предшестващо повишаване на телното, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и ежегодно след това. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Телното трябва да се мониторира редовно, т.е. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започването на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това..

#### Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се

лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рисков фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

#### Антихолинергична активност

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

#### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание и да се организира проследяването при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекратено.

#### Неутропения

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

#### Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са били докладвани рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) при рязко спиране на оланзапин.

#### QT интервал

В клинични проучвания са били 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 изходно QTcF  $< 500$  msec) при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

#### Тромбоемболизъм

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

### Общо действие върху ЦНС

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

### Припадъци

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

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст нечесто е била наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

### Лактоза

Olanzapine Teva филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациентите с рядка наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

### Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, 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. Било е наблюдавано само леко до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е било съответно 52% и 108%. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли пониска 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 дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

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

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

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

### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма съответни добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или планират да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, поради ограничените данни 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 действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността, съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

#### *Кърмене*

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

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

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като, оланзапин може да доведе до появата на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай на управление на 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 проучвания, са били сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, високи стойности на гама-глутамилтрансфераза, високи стойности на пикочна киселина и оток.

##### *Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции*

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000\%$ ), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>			
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи	Хипотермия <sup>12</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирация) <sup>11</sup> Тардивна дискинезия <sup>11</sup> Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) <sup>12</sup> Симптоми на прекъсване <sup>7,12</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
Епистаксис <sup>9</sup>			
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на $QT_c$ (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) <sup>11</sup>
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни,		Хепатит

	безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		(включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) <sup>11</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
		Незадържане на урина, Задържане на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток Пирексия <sup>10</sup>		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>11</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
			Неонатален синдром на лекарственото отхвърляне (вж. точка 4.6)

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е било наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е било много често (22,2%),  $\geq 15\%$  е било често (4,2 %), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8 %). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) много често е било наддаването на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %)

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са били по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l) са били много чести.

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

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на Паркинсонизъм и дистония при пациенти лекувани с оланзапин е по-висока, но не и статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на Паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

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

<sup>8</sup> В клинични проучвания до 12 седмици, плазмените концентрации на пролактин са надвишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от пациентите на лечение с оланзапин, които са имали нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти, повишенията на стойностите обикновено са били умерени и са останали под двукратната стойност на горната граница на нормата.

<sup>9</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>10</sup> Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>11</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>12</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена над горната граница от 95% интервал на доверителност, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

При пациенти, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин е било свързано с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти са абнормна походка и падания. Често са били наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

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

В едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и оланзапин е водело до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високите плазмени нива на валпроат. Когато оланзапин се прилага с литий или валпроат, това води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е било наблюдавано повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е било свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на състоянието на юношите с това на 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 в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> След краткосрочно лечение (медианна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е било много често (40,6 %),  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е било често (7,1 %), а  $\geq 25\%$  е било често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 %  $\geq 7\%$ , 55,3 % наддават  $\geq 15\%$ , а 29,1 % наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.

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

<sup>15</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>16</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са били докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалист се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 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 седиране до кома.

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

### Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да се приложат стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка,

приемане на активен въглен). Едновременното прилагане на активен въглен е показало намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане 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 система е необходимо за 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: антипсихотици: диазепини, оксазепини и триазепини, АТС код: N05AH03.

#### Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е бил доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<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. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT<sub>2</sub>, отколкото допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и по-голяма 5HT<sub>2</sub> активност в сравнение с D<sub>2</sub> активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT<sub>2A</sub> в сравнение с допаминовите D<sub>2</sub> рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D<sub>2</sub> в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти

#### Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполарни разстройства, оланзапин е показал по-висока ефикасност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинастрий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също е показал сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти получили ремисия на симптоми на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В проучване с оланзапин в комбинация с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 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 рецидиви на манийни епизоди 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 първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

Във второ 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

В 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат, не е статистически по-добро спрямо лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство съгласно критериите за 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

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

### Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

### Биотрансформация

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуване



на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

#### Елиминиране

След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 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 жени (n=467) и мъже (n=869).

#### Бъбречно увреждане

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

#### Пушачи

При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция, средният елиминационен полуживот (39,3 часа) е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) е намален в сравнение със здрави индивиди непущачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час).

При непущачи (мъже и жени) средният елиминационен полуживот е удължен (38,6 спрямо 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 l/час) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непущачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри в проучвания проведени с европейци, японци и китайци.

#### Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

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

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачите са характерни за мощните невротропици: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулсии, саливация и потискане на

наддаването. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg телесно тегло (за мишки) и 175 mg/kg телесно тегло (за плъхове). Кучетата понасят еднократна доза до 100 mg/kg телесно тегло без да се наблюдава летален изход. Към клиничните признаци спадат седиране, атаксия, тремор, ускорен сърдечен ритъм, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни единични перорални дози до 100 mg/kg телесно тегло водят до прострация, а високите дози и до непълна загуба на съзнание.

#### Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност: Ефекти върху хематологичните параметри са установени при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не са установени обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg телесно тегло/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно) е била наблюдавана обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg телесно тегло (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 телесно тегло (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е бил даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове са довели до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетка:

Лактоза монохидрат  
Хидроксипропилцелулоза  
Кросповидон тип А  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Хипромелоза

Оцветяваща смес, розова (пропилдекстроза, хипромелоза, глицерол диацетат, макрогол 8000, титанов диоксид E171, железен оксид, червен E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

18 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

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

## **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC-алуминий в картонени кутии с 28, 30, 35, 56, 70 или 98 филмирани таблетки в кутия.

Не всички опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

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

EU/1/07/427/020 – Olanzapine Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/021 – Olanzapine Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/043 – Olanzapine Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/022 – Olanzapine Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/053 – Olanzapine Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/063 – Olanzapine Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{MM/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 5 mg таблетка диспергираща се в устата.

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка 5 mg таблетка, диспергираща се в устата съдържа 0,4 mg тартразинов лак (E102).

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 1 mg D-глюкоза.

За пълния списък на помощните вещества, вж. т.6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки диспергиращи се в устата

Пъстра, тъмножълта, плоска, кръгла таблетка, гладка от двете страни, с неравни ръбове и грапава повърхност.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

Оланзапин е показан за лечение на умерен до тежък маниен епизод.

Оланзапин е показан за профилактика на рецидиви 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: Началната доза е 15 mg като еднократна дневна доза при монотерапия или 10 mg дневно при комбинирано лечение (вж. точка 5.1)

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на

индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Olanzapine Teva диспергираща се в устата таблетка трябва да се постави в устата, където бързо се диспергира в слюнката така че може лесно да бъде преглътната. Отстраняването на интактна таблетка от устата е трудно. Тъй като таблетката диспергираща се в устата е чуплива, тя трябва да се вземе веднага след отваряне на блистера. Алтернативно, тя може да се диспергира предварително в пълна чаша вода или друга подходяща течност (портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе) непосредствено преди приемане.

Оланзапин под формата на диспергираща се в устата таблетка е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, като притежава подобна скорост и степен на абсорбция. Той има същата дозировка и честота на приложение както оланзапин филмирани таблетки. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата, може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

#### Педиатрична популация

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

Възрастни хора 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).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

По-ниска начална доза (5 mg) трябва да се има предвид при подобни пациенти. В случаи на умерено тежка 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 режим не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

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

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

В случаите когато се налага повишаване на дозата с 2,5 mg трябва да се използват Olanzapine Teva филмирани таблетки.

(Вж. също точка 4.5 и точка 5.2)

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от поява на теснобъгълна глаукома.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Оланзапин не е показан за лечение на психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

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

#### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са били докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е бил започван в дози от 2,5 mg дневно и е бил титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми показателни за НМС или

има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

#### Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е било докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и ежегодно след това. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Теглото трябва да се мониторира редовно, т.е. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започването на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това..

#### Промените в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е. при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

#### Антихолинергична активност

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

#### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание и да се организира проследяването при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекратено.

#### Неутропения

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

#### Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са били докладвани рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) при рязко спиране на оланзапин.

### QT интервал

В клинични проучвания са били 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 изходно *QTcF*  $< 500$  msec) при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават *QTc*-интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен *QT*, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагнезиемия.

### Тромбоемболизъм

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

### Общо действие върху ЦНС

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

### Припадъци

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

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст нечесто е била наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация



Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Таблетките са чувствителни и не трябва да се притискат през блистера. За да се извади таблетката от блистера е необходимо да се отлепи поддържащата лента.

D-глюкоза: Olanzapine Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа D-глюкоза: пациенти с редкия синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Тартразин (E102): Olanzapine Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа тартразинов лак (E102): може да предизвика алергични реакции.

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

##### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

##### Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, 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. Било е наблюдавано само леко до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

##### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54 % при жени непущачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е било съответно, 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли пониска 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.

##### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

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

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

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

#### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### *Бременност*

Няма съответни добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или планират 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 действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността, съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

#### *Кърмене*

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

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

Няма проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до поява на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай на управление на 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 проучвания, са били сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена

алкална фосфатаза, високи стойности на гама-глутамилтрансфераза, високи стойности на пикочна киселина и оток.

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>			
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4)	Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия <sup>11</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирация) <sup>11</sup> Тардивна дискинезия <sup>11</sup> Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) <sup>12</sup> Симптоми на прекъсване <sup>7,12</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
		Епистаксис <sup>9</sup>	
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на QT <sub>c</sub> (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) <sup>11</sup>
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			

	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансфери (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) <sup>11</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
		Незадържане на урина, Задържане на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток Пирексия <sup>10</sup>		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>11</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
			Неонатален синдром на лекарственото отхвърляне (вж. точка 4.6)

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е било наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е било много често (22,2%),  $\geq 15\%$  е било често (4,2 %), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8 %). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) много често е било наддаването на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %)

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са били по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l) са били много чести.

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

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на Паркинсонизъм и дистония при пациенти лекувани с оланзапин е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на Паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

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

<sup>8</sup> В клинични проучвания до 12 седмици, плазмените концентрации на пролактин са надвишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от пациентите на лечение с оланзапин, които са имали нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти, повишенията на стойностите обикновено са били умерени и са останали под двукратната стойност на горната граница на нормата.

<sup>9</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>10</sup> Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>11</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>12</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена над горната граница от 95% интервал на доверителност, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

*Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)*

При пациенти, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин е било свързано с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти са абнормна походка и падания. Често са били наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

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

В едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и оланзапин е водело до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високите плазмени нива на валпроат. Когато оланзапин се прилага с литий или валпроат, това води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е било наблюдавано повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е било свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на състоянието на юношите с това на 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 в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> След краткосрочно лечение (медианна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е било много често (40,6 %),  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е било често (7,1 %), а  $\geq 25\%$  е било често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 %  $\geq 7\%$ , 55,3 % наддават  $\geq 15\%$ , а 29,1 % наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.

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

<sup>15</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>16</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са били докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалист се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 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 седиране до кома.

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

### Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да се приложат стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка,



приемане на активен въглен). Едновременното прилагане на активен въглен е показало намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане 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 система е необходимо за 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: антипсихотици: диазепини, оксазепини и триазепини, АТС код: N05AH03.

#### Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е бил доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<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. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT<sub>2</sub>, отколкото допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и по-голяма 5HT<sub>2</sub> активност в сравнение с D<sub>2</sub> активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT<sub>2A</sub> в сравнение с допаминовите D<sub>2</sub> рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D<sub>2</sub> в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти

#### Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполарни разстройства, оланзапин е показал по-висока ефикасност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинатрий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също е показал сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти получили ремисия на симптоми на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В проучване с оланзапин в комбинация с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 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 рецидиви на манийни епизоди 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 първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

Във второ 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

В 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат, не е статистически по-добро спрямо лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство съгласно критериите за 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Оланзапин таблетка диспергираща се в устата е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, с подобна скорост и степен на абсорбция. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

#### Абсорбция

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

#### Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 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 жени (n=467) и мъже (n=869).

### Бъбречно увреждане

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

### Пушачи

При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция, средният елиминационен полуживот (39,3 часа) е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) е намален в сравнение със здрави индивиди непущачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час).

При непущачи (мъже и жени) средният елиминационен полуживот е удължен (38,6 спрямо 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 l/час) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непущачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри в проучвания проведени с европейци, японци и китайци.

### Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

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

#### Токсичност при многократно приложение

В проучвания върху мишки с продължителност до 3 месеца и върху плъхове и кучета с продължителност съответно до 1 година, преобладаващи ефекти са били потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа са намалявали 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 са установени при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не са установени обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg телесно тегло/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно) е била наблюдавана обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg телесно тегло (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 телесно тегло (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е бил даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове са довели до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

D-глюкоза

Ванилов аромат  
Тартразин (E102)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от влага и светлина място.

## **6.5 Данни за опаковката**

OPA/Aluminium/PVC-алуминий блистери в картонени кутии с 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 таблетки, диспергиращи се в устата в опаковка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/023 – Olanzapine Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/024 – Olanzapine Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/044 – Olanzapine Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/025 – Olanzapine Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 50 таблетки в кутия

EU/1/07/427/026 – Olanzapine Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/054 – Olanzapine Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/064 – Olanzapine Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по Лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 1 mg D-глюкоза.

За пълния списък на помощните вещества, вж. т.6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Таблетки диспергиращи се в устата

Пъстрожълта, плоска, кръгла таблетка, гладка от двете страни, с неравни ръбове и грапава повърхност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

Оланзапин е показан за лечение на умерен до тежък маниен епизод.

Оланзапин е показан за профилактика на рецидиви 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: Препоръчаната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до

нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Olanzapine Teva диспергираща се в устата таблетка трябва да се постави в устата, където бързо се диспергира в слюнката така че може лесно да бъде преглътната. Отстраняването на интактна таблетка от устата е трудно. Тъй като таблетката диспергираща се в устата е чуплива, тя трябва да се вземе веднага след отваряне на блистера. Алтернативно, тя може да се диспергира предварително в пълна чаша вода или друга подходяща течност (портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе) непосредствено преди приемане.

Оланзапин под формата на диспергираща се в устата таблетка е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, като притежава подобна скорост и степен на абсорбция. Той има същата дозировка и честота на приложение както оланзапин филмирани таблетки. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата, може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

#### Педиатрична популация

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

Възрастни хора 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).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

По-ниска начална доза (5 mg) трябва да се има предвид при подобни пациенти. В случаи на умерено тежка 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 режим не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

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

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

В случаите когато се налага повишаване на дозата с 2,5 mg трябва да се използват Olanzapine Teva филмирани таблетки.

(Вж. също точка 4.5 и точка 5.2)

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от поява на тесногълна глаукома.



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

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

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

Оланзапин не е показан за лечение на психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

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

##### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са били докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е бил започван в дози от 2,5 mg дневно и е бил титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

##### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми показателни за НМС или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

### Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е било докладвано предшествашо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и ежегодно след това. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Теглото трябва да се мониторира редовно, т.е. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започването на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това.

### Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е. при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

### Антихолинергична активност

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

### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание и да се организира проследяването при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекратено.

### Неутропения

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

### Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са били докладвани рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) при рязко спиране на оланзапин.

### QT интервал

В клинични проучвания са били 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 изходно QTcF < 500 msec) при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниезимия.

### Тромбоемболизъм

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

### Общо действие върху ЦНС

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

### Припадъци

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

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на тардивна дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст нечесто е била наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Таблетките са чувливи и не трябва да се притискат през блистера. За да се извади таблетката от блистера е необходимо да се отлепи поддържащата лента.

D-глюкоза: Olanzapine Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа D-глюкоза: пациенти с редкия синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

##### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

##### Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, 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. Било е наблюдавано само леко до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

##### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54 % при жени непушачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е било съответно, 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли пониска 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 дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

##### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

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

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

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

#### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### *Бременност*

Няма съответни добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или планират да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, поради ограничените данни 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 действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността, съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

#### *Кърмене*

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

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

Няма проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до поява на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай на управление на 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 проучвания, са били сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, високи стойности на гама-глутамилтрансфераза, високи стойности на пикочна киселина и оток.

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000\%$ ), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>			
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи	Хипотермия <sup>12</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирация) <sup>11</sup> Тардивна дискинезия <sup>11</sup> Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Симптоми на прекъсване <sup>7</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
	Епистаксис <sup>9</sup>		
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на $QT_c$ (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни,		Хепатит

	безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		(включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) <sup>11</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
		Незадържане на урина, Задържане на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток Пирексия <sup>10</sup>		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>11</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
			Неонатален синдром на лекарственото отхвърляне (вж. точка 4.6)



<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е било наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е било много често (22,2%),  $\geq 15\%$  е било често (4,2 %), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8 %). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) много често е било наддаването на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %)

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са били по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l) са били много чести.

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

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на Паркинсонизъм и дистония при пациенти лекувани с оланзапин е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на Паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

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

<sup>8</sup> В клинични проучвания до 12 седмици, плазмените концентрации на пролактин са надвишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от пациентите на лечение с оланзапин, които са имали нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти, повишенията на стойностите обикновено са били умерени и са останали под двукратната стойност на горната граница на нормата.

<sup>9</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>10</sup> Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>11</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>12</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена над горната граница от 95% интервал на доверителност, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

При пациенти, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или

триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин е било свързано с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти са абнормна походка и падания. Често са били наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

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

В едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и оланзапин е водело до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високите плазмени нива на валпроат. Когато оланзапин се прилага с литий или валпроат, това води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е било наблюдавано повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е било свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на състоянието на юношите с това на 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 в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> След краткосрочно лечение (медианна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е било много често (40,6 %),  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е било често (7,1 %), а  $\geq 25\%$  е било често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 %  $\geq 7\%$ , 55,3 % наддават  $\geq 15\%$ , а 29,1 % наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.

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

<sup>15</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>16</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са били докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалист се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 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 седиране до кома.

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

### Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да се приложат стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка,

приемане на активен въглен). Едновременното прилагане на активен въглен е показало намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане 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 система е необходимо за 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: антипсихотици: диазепини, оксазепини и триазепини, АТС код: N05AH03.

#### Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е бил доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; допамин  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; холинергични мускаринови рецептори  $M_1$ - $M_5$ ;  $\alpha_1$  адренергични; и хистаминови  $H_1$  рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало  $5HT$ , допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите  $5HT_2$ , отколкото допаминовите  $D_2$  рецептори и по-голяма  $5HT_2$  активност в сравнение с  $D_2$  активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните ( $A_{10}$ ) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции ( $A_9$ ), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с  $5HT_{2A}$  в сравнение с допаминовите  $D_2$  рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с  $D_2$  в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти

#### Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполарни разстройства, оланзапин е показал по-висока ефикасност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинастрий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също е показал сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти получили ремисия на симптоми на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В проучване с оланзапин в комбинация с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 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 рецидиви на манийни епизоди 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 първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

Във второ 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

В 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат, не е статистически по-добро спрямо лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство съгласно критериите за 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Оланзапин таблетка диспергираща се в устата е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, с подобна скорост и степен на абсорбция. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

#### Абсорбция

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

#### Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 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 жени (n=467) и мъже (n=869).

### Бъбречно увреждане

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

### Пушачи

При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция, средният елиминационен полуживот (39,3 часа) е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) е намален в сравнение със здрави индивиди непущачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час).

При непущачи (мъже и жени) средният елиминационен полуживот е удължен (38,6 спрямо 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 l/час) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непущачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри в проучвания проведени с европейци, японци и китайци.

### Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

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

#### Токсичност при многократно приложение

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

#### Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри са установени при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не са установени обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg телесно тегло/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно) е била наблюдавана обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg телесно тегло (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 телесно тегло (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е бил даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове са довели до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Натриев нишестен гликолат (Тип А)

D-глюкоза

Ванилов аромат

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от влага и светлина място.

## **6.5 Данни за опаковката**

ОРА/Aluminium/PVC-алуминий блистери в картонени кутии с 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 таблетки, диспергиращи се в устата в опаковка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/027 – Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/028 – Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/045 – Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/029 – Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 50 таблетки в кутия

EU/1/07/427/030 – Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/055 – Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/065 – Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване : 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012



## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olanzapine Teva 15 mg таблетки диспергиращи се в устата.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка 15 mg диспергираща се в устата съдържа 0,2 mg сънсет жълто (E110).

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 1 mg D-глюкоза.

За пълния списък на помощните вещества, вж. т. 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка диспергираща се в устата

Пъстрооранжева, плоска, кръгла таблетка, плоска от двете страни, с неравни ръбове и грапава повърхност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

Оланзапин е показан за лечение на умерен до тежък маниен епизод.

Оланзапин е показан за профилактика на рецидиви 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: Препоръчаната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до

нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Olanzapine Teva диспергираща се в устата таблетка трябва да се постави в устата, където бързо се диспергира в слюнката така че може лесно да бъде преглътната. Отстраняването на интактна таблетка от устата е трудно. Тъй като таблетката диспергираща се в устата е чуплива, тя трябва да се вземе веднага след отваряне на блистера. Алтернативно, тя може да се диспергира предварително в пълна чаша вода или друга подходяща течност (портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе) непосредствено преди приемане.

Оланзапин под формата на диспергираща се в устата таблетка е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, като притежава подобна скорост и степен на абсорбция. Той има същата дозировка и честота на приложение както оланзапин филмирани таблетки. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата, може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

#### Педиатрична популация

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

Възрастни хора 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).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

По-ниска начална доза (5 mg) трябва да се има предвид при подобни пациенти. В случаи на умерено тежка 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 режим не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

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

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

В случаите когато се налага повишаване на дозата с 2,5 mg трябва да се използват Olanzapine Teva филмирани таблетки.

(Вж. също точка 4.5 и точка 5.2)

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от поява на тесногълна глаукома.

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

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

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

Оланзапин не е показан за лечение на психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

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

##### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са били докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е бил започван в дози от 2,5 mg дневно и е бил титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

##### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми показателни за НМС или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

### Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е било докладвано предшествашо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и ежегодно след това. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Теглото трябва да се мониторира редовно, т.е. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започването на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това..

### Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е. при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

### Антихолинергична активност

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

### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание и да се организира проследяването при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекратено.

### Неутропения

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

### Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са били докладвани рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) при рязко спиране на оланзапин.

### QT интервал

В клинични проучвания са били 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 изходно QTcF  $< 500$  msec) при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниезимия.

### Тромбоемболизъм

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

### Общо действие върху ЦНС

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

### Припадъци

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

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на тардивна дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст нечесто е била наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Таблетките са чувствителни и не трябва да се притискат през блистера. За да се извади таблетката от блистера е необходимо да се отлепи поддържащата лента.

D-глюкоза: Olanzapine Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа D-глюкоза: пациенти с редкия синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Сънсет жълто лак (E110): Olanzapine Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа сънсет жълто (E110): може да предизвика алергични реакции.

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

##### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

##### Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, 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. Било е наблюдавано само леко до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

##### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54 % при жени непущачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е било съответно, 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли пониска 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 дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

##### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

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

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

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

#### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### *Бременност*

Няма съответни добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или планират 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 действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността, съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

#### *Кърмене*

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

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

Няма проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до поява на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай на управление на 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 проучвания, са били сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена



алкална фосфатаза, високи стойности на гама-глутамилтрансфераза, високи стойности на пикочна киселина и оток.

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000\%$ ), много редки ( $< 1/10\ 000\%$ ), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>			
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи	Хипотермия <sup>12</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирация) <sup>11</sup> Тардивна дискинезия <sup>11</sup> Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Симптоми на прекъсване <sup>7,12</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
	Епистаксис <sup>9</sup>		
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на QT <sub>c</sub> (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) <sup>11</sup>
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			

	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) <sup>11</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
		Незадържане на урина, Задържане на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>	
С неизвестна честота			Неонатален синдром на отнемане (вж. точка 4.6)
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток Пирексия <sup>10</sup>		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>11</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
			Неонатален синдром на лекарственото отхвърляне (вж.

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е било наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е било много често (22,2%),  $\geq 15\%$  е било често (4,2 %), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8 %). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) много често е било наддаването на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %)

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са били по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l) са били много чести.

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

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на Паркинсонизъм и дистония при пациенти лекувани с оланзапин е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на Паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

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

<sup>8</sup> В клинични проучвания до 12 седмици, плазмените концентрации на пролактин са надвишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от пациентите на лечение с оланзапин, които са имали нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти, повишенията на стойностите обикновено са били умерени и са останали под двукратната стойност на горната граница на нормата.

<sup>9</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>10</sup> Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>11</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>12</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена над горната граница от 95% интервал на доверителност, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

При пациенти, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин е било свързано с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти са абнормна походка и падания. Често са били наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

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

В едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и оланзапин е водело до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високите плазмени нива на валпроат. Когато оланзапин се прилага с литий или валпроат, това води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е било наблюдавано повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е било свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на състоянието на юношите с това на 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 в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> След краткосрочно лечение (медианна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е било много често (40,6 %),  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е било често (7,1 %), а  $\geq 25\%$  е било често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 %  $\geq 7\%$ , 55,3 % наддават  $\geq 15\%$ , а 29,1 % наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.

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

<sup>15</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>16</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са били докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалист се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 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 седиране до кома.

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

### Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да се приложат стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка,

приемане на активен въглен). Едновременното прилагане на активен въглен е показало намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане 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 система е необходимо за 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: антипсихотици: диазепини, оксазепини и триазепини, АТС код: N05AH03.

#### Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е бил доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; допамин  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; холинергични мускаринови рецептори  $M_1$ - $M_5$ ;  $\alpha_1$  адренергични; и хистаминови  $H_1$  рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало  $5HT$ , допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите  $5HT_2$ , отколкото допаминовите  $D_2$  рецептори и по-голяма  $5HT_2$  активност в сравнение с  $D_2$  активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните ( $A_{10}$ ) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции ( $A_9$ ), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с  $5HT_{2A}$  в сравнение с допаминовите  $D_2$  рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с  $D_2$  в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти

#### Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполарни разстройства, оланзапин е показал по-висока ефикасност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинастрий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също е показал сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти получили ремисия на симптоми на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В проучване с оланзапин в комбинация с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 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 рецидиви на манийни епизоди 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 първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

Във второ 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

В 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат, не е статистически по-добро спрямо лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство съгласно критериите за 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Оланзапин таблетка диспергираща се в устата е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, с подобна скорост и степен на абсорбция. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

#### Абсорбция

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

#### Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.



### Биотрансформация

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

### Елиминиране

След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 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 жени (n=467) и мъже (n=869).

### Бъбречно увреждане

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

### Пушачи

При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция, средният елиминационен полуживот (39,3 часа) е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) е намален в сравнение със здрави индивиди непущачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час).

При непущачи (мъже и жени) средният елиминационен полуживот е удължен (38,6 спрямо 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 l/час) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непущачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри в проучвания проведени с европейци, японци и китайци.

### Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

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

#### Токсичност при многократно приложение

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

#### Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри са установени при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не са установени обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg телесно тегло/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно) е била наблюдавана обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg телесно тегло (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 телесно тегло (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е бил даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове са довели до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Натриев нишестен гликолат (Тип А)

D-глюкоза

Ванилов аромат  
Сънсет жълто (E110)

## **6.2 Несъвместимоти**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от влага и светлина място.

## **6.5 Данни за опаковката**

OPA/Aluminium/PVC-алуминий блистери в картонени кутии с 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 таблетки, диспергиращи се в устата в опаковка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/031 – Olanzapine Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/032 – Olanzapine Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/046 – Olanzapine Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/033 – Olanzapine Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 50 таблетки в кутия

EU/1/07/427/034 – Olanzapine Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/056 – Olanzapine Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/066 – Olanzapine Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olanzapine Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка диспергираща се в устата съдържа 1 mg D-глюкоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте т. 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка диспергираща се в устата

Пъстрозелена, плоска, кръгла таблетка, гладка от двете страни, с неравни ръбове и грапава повърхност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

Оланзапин е показан за лечение на умерен до тежък маниен епизод.

Оланзапин е показан за профилактика на рецидиви 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: Препоръчаната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до

нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Olanzapine Teva диспергираща се в устата таблетка трябва да се постави в устата, където бързо се диспергира в слюнката така че може лесно да бъде преглътната. Отстраняването на интактна таблетка от устата е трудно. Тъй като таблетката диспергираща се в устата е чуплива, тя трябва да се вземе веднага след отваряне на блистера. Алтернативно, тя може да се диспергира предварително в пълна чаша вода или друга подходяща течност (портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе) непосредствено преди приемане.

Оланзапин под формата на диспергираща се в устата таблетка е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, като притежава подобна скорост и степен на абсорбция. Той има същата дозировка и честота на приложение както оланзапин филмирани таблетки. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата, може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

#### Педиатрична популация

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

Възрастни хора 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).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

По-ниска начална доза (5 mg) трябва да се има предвид при подобни пациенти. В случаи на умерено тежка 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 режим не е необходимо рутинно да се променят при жени спрямо мъже.

#### Пушачи

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

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

В случаите когато се налага повишаване на дозата с 2,5 mg трябва да се използват Olanzapine Teva филмирани таблетки.

(Вж. също точка 4.5 и точка 5.2)

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от поява на тесногълна глаукома.

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

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

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

Оланзапин не е показан за лечение на психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

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

##### Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са били докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е бил започван в дози от 2,5 mg дневно и е бил титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

##### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми показателни за НМС или има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

### Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е било докладвано предшествашо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. измерване на кръвната захар в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и ежегодно след това. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Теглото трябва да се мониторира редовно, т.е. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започването на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това.

### Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, т.е. при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това. .

### Антихолинергична активност

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

### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание и да се организира проследяването при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекратено.

### Неутропения

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

### Прекъсване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са били докладвани рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) при рязко спиране на оланзапин.



### QT интервал

В клинични проучвания са били 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 изходно QTcF < 500 msec) при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниезимия.

### Тромбоемболизъм

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

### Общо действие върху ЦНС

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

### Припадъци

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

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на тардивна дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст нечесто е била наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не са проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Таблетките са чувливи и не трябва да се притискат през блистера. За да се извади таблетката от блистера е необходимо да се отлепи поддържащата лента.

D-глюкоза: Olanzapine Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа D-глюкоза: пациенти с редкия синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

##### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

##### Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, 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. Било е наблюдавано само леко до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

##### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на  $C_{max}$  на оланзапин след флувоксамин е било 54 % при жени непушачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е било съответно, 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли пониска 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 дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

##### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

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

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

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

#### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

Не се препоръчва едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### *Бременност*

Няма съответни добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или планират 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 действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността, съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

#### *Кърмене*

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

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

Няма проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до поява на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай на управление на 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 проучвания, са били сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, високи стойности на гама-глутамилтрансфераза, високи стойности на пикочна киселина и оток.

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>			
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи	Хипотермия <sup>12</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирация) <sup>11</sup> Тардивна дискинезия <sup>11</sup> Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Симптоми на прекъсване <sup>7,12</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
		Епистаксис <sup>9</sup>	
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на QT <sub>c</sub> (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) <sup>11</sup>
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			

	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) <sup>11</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
		Незадържане на урина, Задържане на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>	
<b>Състояния свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
С неизвестна честота			Неонатален синдром на отнемане (вж. точка 4.6)
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток Пирексия <sup>10</sup>		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>11</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			
			Неонатален синдром на лекарственото отхвърляне (вж.

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е било наблюдавано през всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е било много често (22,2%),  $\geq 15\%$  е било често (4,2 %), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8 %). При пациенти с дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) много често е било наддаването на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %)

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са били по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l) са били много чести.

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

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са били много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на Паркинсонизъм и дистония при пациенти лекувани с оланзапин е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на Паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

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

<sup>8</sup> В клинични проучвания до 12 седмици, плазмените концентрации на пролактин са надвишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от пациентите на лечение с оланзапин, които са имали нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти, повишенията на стойностите обикновено са били умерени и са останали под двукратната стойност на горната граница на нормата.

<sup>9</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>10</sup> Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>11</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

<sup>12</sup> Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена над горната граница от 95% интервал на доверителност, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзепин.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

При пациенти, които имат нежелани, клинично сигнификантни промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите. При възрастни пациенти, които завършват 9–12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин е било свързано с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти са абнормна походка и падания. Често са били наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

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

В едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и оланзапин е водело до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високите плазмени нива на валпроат. Когато оланзапин се прилага с литий или валпроат, това води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е било наблюдавано повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е било свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на състоянието на юношите с това на 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 в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).



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

<sup>13</sup> След краткосрочно лечение (медианна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е било много често (40,6 %),  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е било често (7,1 %), а  $\geq 25\%$  е било често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 %  $\geq 7\%$ , 55,3 % наддават  $\geq 15\%$ , а 29,1 % наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.

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

<sup>15</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>16</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са били докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалист се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 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 седиране до кома.

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

### Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да се приложат стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка,

приемане на активен въглен). Едновременното прилагане на активен въглен е показало намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане 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 система е необходимо за 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: антипсихотици: диазепини, оксазепини и триазепини, АТС код: N05AH03.

#### Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е бил доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<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. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT<sub>2</sub>, отколкото допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и по-голяма 5HT<sub>2</sub> активност в сравнение с D<sub>2</sub> активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT<sub>2A</sub> в сравнение с допаминовите D<sub>2</sub> рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D<sub>2</sub> в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти

#### Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди 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 първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

Във второ 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

В 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти стабилизирани с оланзапин плюс лекарства стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат, не е статистически по-добро спрямо лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство съгласно критериите за 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Оланзапин таблетка диспергираща се в устата е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, с подобна скорост и степен на абсорбция. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

#### Абсорбция

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

#### Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е било около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

При жени средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 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 жени (n=467) и мъже (n=869).

#### Бъбречно увреждане

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

#### Пушачи

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

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

Плазменният клирънс на оланзапин е по-нисък при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри в проучвания проведени с европейци, японци и китайци.

#### Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско

средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

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

#### Токсичност при многократно приложение

В проучвания върху мишки с продължителност до 3 месеца и върху плъхове и кучета с продължителност съответно до 1 година, преобладаващи ефекти са били потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа са намалявали 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 са установени при всички изследвани видове животни, включително дозозависимо понижение на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не са установени обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg телесно тегло/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно) е била наблюдавана обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg телесно тегло (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 телесно тегло (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е бил даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в проведените пълни стандартни тестове, включващи бактериалния мутационен тест и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Карциногенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове са довели до заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Натриев нишестен гликолат (Тип А)  
D-глюкоза  
Ванилов аромат  
Индигокармин (Е132)

## **6.2 Несъвместимост**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от влага и светлина място.

## **6.5 Данни за опаковката**

ОРА/Aluminium/PVC-алуминий блистери в картонени кутии с 28, 30, 35, 56, 70 или 98 таблетки, диспергиращи се в устата в опаковка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/035 – Olanzapine Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/036 – Olanzapine Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/047 – Olanzapine Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/037 – Olanzapine Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/057 – Olanzapine Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/067 – Olanzapine Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**



## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партиди:

Teva Pharmaceutical Works Co. Ltd  
Pallagi út 13, 4042 Debrecen  
Унгария

Teva Operations Poland Sp. z o.o  
Sienkiewicza 25 str  
99 300 Kutno  
Полша

TEVA UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex, BN22 9AG  
Обединено кралство

Teva Santé  
Rue Bellocier – B.P. 713  
89107 Sens Cedex  
Франция

Отпечатаната листовка за пациента, на лекарствения продукт, трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаване на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от {xx} месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Неприложимо.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

Неприложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><56><70><98> OLANZAPINE TEVA 2,5 mg  
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 2,5 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка филмирана таблетка съдържа: 2,5 mg Оланзапин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза монохидрат

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

<28><30><35><56><70><98> филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht; Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/001

EU/1/07/427/002

EU/1/07/427/003

EU/1/07/427/038

EU/1/07/427/048

EU/1/07/427/058

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Olanzapine Teva 2,5 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**OLANZAPINE TEVA 2,5 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ  
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 2,5 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP.:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><50><56><70><98> OLANZAPINE TEVA 5 mg  
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 5 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка филмирана таблетка съдържа: 5 mg Оланзапин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза монохидрат

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

<28><30><35><50><56><70><98> филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка за да се предпази от светлина.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht; Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/004  
EU/1/07/427/005  
EU/1/07/427/006  
EU/1/07/427/007  
EU/1/07/427/039  
EU/1/07/427/049  
EU/1/07/427/059

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Olanzapine Teva 5 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**OLANZAPINE TEVA 5 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ  
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 5 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP.:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><56><70><98> OLANZAPINE TEVA 7,5 mg  
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 7,5 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка филмирана таблетка съдържа: 7,5 mg оланзапин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза монохидрат

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

<28><30><35><56><70><98> филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина .

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht; Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/008  
EU/1/07/427/009  
EU/1/07/427/010  
EU/1/07/427/040  
EU/1/07/427/050  
EU/1/07/427/060

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Olanzapine Teva 7,5 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**OLANZAPINE TEVA 7,5 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ  
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 7,5 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP.:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <7><28><30><35><50><56><70><98> OLANZAPINE TEVA 10 mg  
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 10 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка филмирана таблетка съдържа: 10 mg Оланзапин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза монохидрат

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

<7><28><30><35><50><56><70><98> филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht; Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/011  
EU/1/07/427/012  
EU/1/07/427/013  
EU/1/07/427/014  
EU/1/07/427/015  
EU/1/07/427/041  
EU/1/07/427/051  
EU/1/07/427/061

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Olanzapine Teva 10 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**OLANZAPINE TEVA 10 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ  
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 10 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP.:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><50><56><70><98> OLANZAPINE TEVA 15 mg  
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 15 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка филмирана таблетка съдържа: 15 mg Оланзапин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза монохидрат

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

<28><30><35><50><56><70><98> филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht; Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/016  
EU/1/07/427/017  
EU/1/07/427/018  
EU/1/07/427/019  
EU/1/07/427/042  
EU/1/07/427/052  
EU/1/07/427/062

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Olanzapine Teva 15 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**OLANZAPINE TEVA 15 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ  
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 15 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP.:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><56><70><98> OLANZAPINE TEVA 20 mg  
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 20 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка филмирана таблетка съдържа: 20 mg Оланзапин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза монохидрат

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

<28><30><35><56><70><98> филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина..

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА  
НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ  
МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht; Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/020  
EU/1/07/427/021  
EU/1/07/427/022  
EU/1/07/427/043  
EU/1/07/427/053  
EU/1/07/427/063

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Olanzapine Teva 20 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**OLANZAPINE TEVA 20 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ  
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 20 mg филмирани таблетки  
Оланзапин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP.:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><50><56><70><98> OLANZAPINE TEVA 5 mg  
ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 5 mg таблетки диспергиращи се в устата  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа: 5 mg Оланзапин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също D-глюкоза и тартразинов лак (E102)

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

<28><30><35><50><56><70><98> таблетки диспергиращи се в устата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от влага и светлина място.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht; Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/023  
EU/1/07/427/024  
EU/1/07/427/025  
EU/1/07/427/026  
EU/1/07/427/044  
EU/1/07/427/054  
EU/1/07/427/064

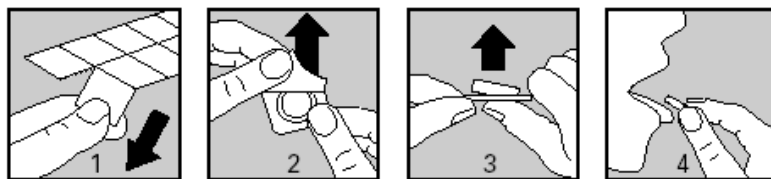
**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**



1. Отделете една клетка от блистера.
2. Внимателно отлепете защитното фолио.
3. С внимателен натиск извадете таблетката.
4. Поставете таблетката в устата си. Тя ще се разтвори директно в устата Ви, така че да може лесно да се преглътне.

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Olanzapine Teva 5 mg таблетки диспергиращи се в устата



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**OLANZAPINE TEVA 5 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС**  
**ВЪРХУ БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 5 mg таблетки диспергиращи се в устата  
Оланзапин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP.:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><50><56><70><98> OLANZAPINE TEVA 10 mg  
ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа: 10 mg Оланзапин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също D-глюкоза.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

<28><30><35><50><56><70><98> таблетки диспергиращи се в устата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от влага и светлина място.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht; Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/027  
EU/1/07/427/028  
EU/1/07/427/029  
EU/1/07/427/030  
EU/1/07/427/045  
EU/1/07/427/055  
EU/1/07/427/065

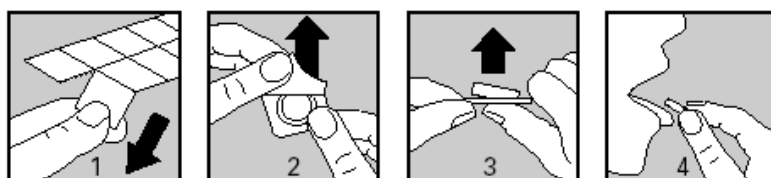
**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**



1. Отделете една клетка от блистера.
2. Внимателно отлепете защитното фолио.
3. С внимателен натиск извадете таблетката.
4. Поставете таблетката в устата си. Тя ще се разтвори директно в устата Ви, така че да може лесно да се преглътне.

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**OLANZAPINE TEVA 10 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС**  
**ВЪРХУ БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата  
Оланзапин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP.:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><50><56><70><98> OLANZAPINE TEVA 15 mg  
ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 15 mg таблетки диспергиращи се в устата  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа: 15 mg Оланзапин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също D-глюкоза и Сънсет жълто (E110).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

<28><30><35><50><56><70><98> таблетки диспергиращи се в устата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от влага и светлина място.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht; Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/031  
EU/1/07/427/032  
EU/1/07/427/033  
EU/1/07/427/034  
EU/1/07/427/046  
EU/1/07/427/056  
EU/1/07/427/066

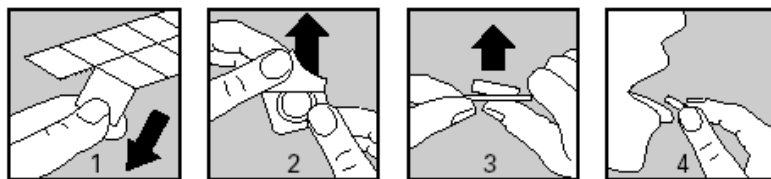
**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**



1. Отделете една клетка от блистера.
2. Внимателно отлепете защитното фолио.
3. С внимателен натиск извадете таблетката.
4. Поставете таблетката в устата си. Тя ще се разтвори директно в устата Ви, така че да може лесно да се преглътне.

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Olanzapine Teva 15 mg таблетки диспергиращи се в устата

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**OLANZAPINE TEVA 15 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС**  
**ВЪРХУ БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 15 mg таблетки диспергиращи се в устата  
Оланзапин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP.:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><56><70><98> OLANZAPINE TEVA 20 mg  
ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа: 20 mg Оланзапин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също D-глюкоза.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

<28><30><35><56><70><98> таблетки диспергиращи се в устата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от влага и светлина място.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht; Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/427/035  
EU/1/07/427/036  
EU/1/07/427/037  
EU/1/07/427/047  
EU/1/07/427/057  
EU/1/07/427/067

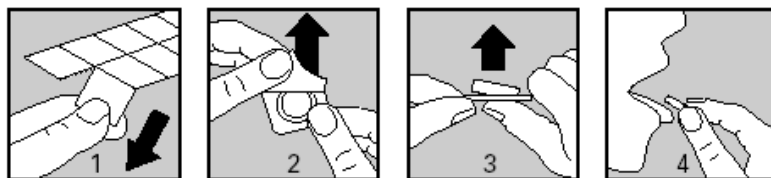
**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**



1. Отделете една клетка от блистера.
2. Внимателно отлепете защитното фолио.
3. С внимателен натиск извадете таблетката.
4. Поставете таблетката в устата си. Тя ще се разтвори директно в устата Ви, така че да може лесно да се преглътне.

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Olanzapine Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**OLANZAPINE TEVA 20 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС**  
**ВЪРХУ БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Olanzapine Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата  
Оланзапин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma BV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP.:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за потребителя

**Olanzapine Teva 2,5 mg филмирани таблетки**  
**Olanzapine Teva 5 mg филмирани таблетки**  
**Olanzapine Teva 7,5 mg филмирани таблетки**  
**Olanzapine Teva 10 mg филмирани таблетки**  
**Olanzapine Teva 15 mg филмирани таблетки**  
**Olanzapine Teva 20 mg филмирани таблетки**  
olanzapine (оланзапин)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като съдържа Важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### **В тази листовка:**

1. Какво представлява Olanzapine Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Olanzapine Teva
3. Как да приемате Olanzapine Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Olanzapine Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### **1. Какво представлява Olanzapine Teva и за какво се използва**

Olanzapine Teva принадлежи към групата лекарства наречени антипсихотици и се използва за лечение на следните състояния:

- Шизофрения, заболяване, при които са налице симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи обекти, налудни мисли, необичайна подозрителност, затваряне в себе си. Хората с това заболяване може също да се чувстват потиснати, тревожни или напрегнати.
- Умерени до тежки манийни епизоди, състояние със симптоми на вълнение или еуфория.

Установено е, че Olanzapine Teva предотвратява повторната поява на тези симптоми при пациенти с биполярно разстройство, чийто маниен епизод се е повлиял от лечението с оланзапин.

## 2. Какво трябва да знаете преди да приемете Olanzapine Teva

### Не приемайте Olanzapine Teva

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към оланзапин или някоя от останалите съставки на това лекарство (описани в раздел 6). Алергичната реакция може да се разпознае по наличието на обрив, сърбеж, оток на лицето, подуване на устните или недостиг на въздух. Ако това се случи с Вас, обърнете се към Вашия лекар.
- ако някога Ви е поставена диагноза за проблеми с очите като например някои видове глаукома (повишено налягане в окото).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Olanzapine Teva.

- Употребата на Olanzapine Teva при пациенти в старческа възраст с деменция не се препоръчва, тъй като може да има сериозни нежелани ефекти.
- Лекарства от този тип може да предизвикат необичайни движения предимно в областта на лицето и езика. Ако това се случи след като сте приели Olanzapine Teva, кажете на Вашия лекар.
- Много рядко лекарства от този тип може да предизвикат комбинация от температура, учестено дишане, потене, скованост на мускулите и сънливост или безсъние. Ако това се случи, незабавно потърсете Вашия лекар.
- При пациенти, които приемат Olanzapine Teva е наблюдавано повишаване на телесното тегло. Вие и Вашият лекар трябва редовно да контролирате телесното тегло.
- При пациенти, които приемат Olanzapine Teva са наблюдавани високи нива на кръвната захар и мастите (триглицериди и холестерол). Вашият лекар трябва да провежда кръвни изследвания, за да контролира нивото на кръвна захар и мазнините преди да започнете да приемате Olanzapine Teva и редовно по време на лечението.
- Информирайте Вашия лекар, ако Вие или някой от семейството Ви има анамнеза за кръвни съсиреци, тъй като лекарства като тези са причина за образуването на кръвни съсиреци.

Ако страдате от някое от изброените по-долу заболявания, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо:

- Инсулт или “мини” инсулт (временни признаци на инсулт)
- Болест на Паркинсон
- Проблеми с простатата
- Чревна непроходимост (паралитичен илеус)
- Чернодробно или бъбречно заболяване
- Заболявания на кръвта
- Сърдечно заболяване
- Диабет
- Припадъци

Ако страдате от деменция, Вие или човекът, който се грижи за Вас/Ваш роднина трябва да информира Вашия лекар, ако някога сте имали инсулт или “мини” инсулт.

Като рутинна предпазна мярка, ако сте на възраст над 65 г., Вашето кръвно налягане трябва да се наблюдава от Вашия лекар.

### Деца и юноши

Olanzapine Teva не е предназначен за употреба при пациенти под 18-годишна възраст.

## **Други лекарства и Olanzapine Teva**

Приемайте други лекарства по време на лечението с Olanzapine Teva само ако Вашият лекар Ви е казал, че това е възможно. Вие може да почувствате сънливост, ако приемате Olanzapine Teva в комбинация с антидепресанти или лекарства за лечение на тревожност, или такива подпомагащи съня (транквилизатори).

Кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Непременно кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства за лечение на болестта на Паркинсон.
- карбамазепин (antiepileптик и стабилизатор на настроението), флувоксамин (антидепресант) или ципрофлоксацин (антибиотик) – може да е необходима промяна на дозата на Olanzapine Teva

## **Olanzapine Teva с алкохол**

Не консумирайте алкохол по време на лечението с Olanzapine Teva, тъй като заедно с алкохол може да доведе до появата на сънливост.

## **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, мислите че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите, тъй като малки количества от Olanzapine Teva може да преминат в кърмата.

Следните симптоми може да се наблюдават при новородени, чиито майки са използвали Olanzapine Teva през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост и/или мускулна слабост, сънливост, тревожност, дихателни проблеми и трудност при хранене. Ако Вашето бебе развие някои от тези симптоми, може да е необходимо да се свържете с Вашия лекар.

## **Шофиране и работа с машини**

Има риск от поява на сънливост по време на прием на Olanzapine Teva. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с никаква апаратура или машини. Уведомете Вашия лекар.

## **Olanzapine Teva съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да вземете това лекарство.

## **3. Как да приемате Olanzapine Teva**

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки Olanzapine Teva да приемате и колко дълго да ги приемате. Дневната доза на Olanzapine Teva е между 5 и 20 mg. Консултирайте се с Вашия лекар, ако симптомите Ви се възобновят, но не спирайте приема на Olanzapine Teva, докато Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Вие трябва да приемате Olanzapine Teva веднъж дневно, следвайки препоръките на Вашия лекар. Опитвайте се да вземате таблетките по едно и също време всеки ден. Приемът на таблетките не зависи от приема на храна. Вие трябва да глътнете таблетките Olanzapine Teva цели с вода.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Olanzapine Teva**

При пациенти приели повече от необходимото количество Olanzapine Teva се наблюдават следните симптоми: учестена сърдечна дейност, възбуда/агресивност, проблеми с говора, необичайни движения (особено на лицето или езика) и различна степен на нарушение на съзнанието. Други симптоми може да бъдат: внезапна обърканост, припадък (епилепсия), кома, комбинация от треска, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост, забавяне на сърдечната честота, аспирация, повишено или понижено кръвно налягане, нарушен сърдечен ритъм. Веднага потърсете Вашия лекар или направо отидете в най-близкото болнично заведение, ако получите който и да е от гореописаните симптоми. Покажете на лекаря опаковката на Вашите таблетки.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Olanzapine Teva**

Вземете таблетките веднага щом си спомните. Не приемайте две дози в един ден.

#### **Ако сте спрели да приемате Olanzapine Teva**

Не спирайте да приемате Вашите таблетки само защото сте се почувствали по-добре. Важно е да продължите да приемате Olanzapine Teva толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар.

Ако Вие внезапно спрете да приемате Olanzapine Teva, може да се наблюдават симптоми като изпотяване, неспособност да се спи, тремор, тревожност или гадене и повръщане. Вашият лекар може да Ви предложи да намалите дозата постепенно, преди да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да доведе до поява на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се обадете на Вашия лекар, ако имате:

- необичайни движения (честа нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 10 човека), предимно на лицето или езика;
- поява на съсиреци във вените (нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 1000 човека), особено на краката (симптомите включват оток, болка и зачервяване на крака), които може да се придвижат в кръвоносните съдове до белите дробове, причинявайки болка в гърдите и затруднено дишане. Ако забележите който и да е от тези симптоми, веднага потърсете лекарска помощ;
- комбинация от повишена температура, учестено дишане, изпотяване, схващане на мускулите и сънливост (оценка на честотата на тази нежелана реакция не може да бъде направена от наличните данни).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека) включват наддаване на теглото, безсъние и повишени нива на пролактин в кръвта. В ранните етапи от лечението, някои хора може да се чувстват замаяни или слаби (със забавена сърдечна честота), особено

когато се изправят от легнала или седнала позиция. Това обикновено отминава от само по себе си, но ако продължава, информирайте Вашия лекар.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) включват промени в нивата на няко, кръвни клетки, мазнини в кръвообращението и в началото на лечението временно увеличаване на чернодробните ензими; повишения в нивата на захарта в кръвта и урината; повишени нива на пикочна киселина и креатин фосфокиназа в кръвта; засилено чувство на глад, замаяност, безпокойство, тремор; необичайни движения (дискинезия); , запек, сухота в устата, обрив, загуба на сила, прекомерна уморяемост, задържане на вода, водещо до отичане на ръцете, глезените или на стъпалата; температура; ставни болки; сексуални нарушения като намалено сексуално желание при мъжете и жените или еректилна дисфункция при мъжете. .

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) включват: свръхчувствителност (например подуване на устата и езика, парене, обрив): диабет или влошено състояние при диабет, временно свързано с кетоацидоза (епилепсия); мускулна скованост или спазми (включително движения на очите); проблеми с говора; бавен сърдечен пулс; чувствителност към слънчева светлина; кървене от носа; стомашна дистензия; загуба на паметта или разсеяност; незадържане на урина; невъзможност за уриниране; косопад; отсъствие или намаляване на менструацията; и промени в гърдите при мъже и жени като необичайно отделяне на мляко или необичайно нарастване.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека) включват; понижаване на нормалната телесна температура;; комбинация от температура, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и сомнолентност или сънливост;; нарушения на сърдечния ритъм; внезапна необяснима смърт; възпаление на задстомашната жлеза, причиняващо силна коремна болка, температура и неразположение; чернодробно заболяване, проявяващо се като пожълтяване на кожата и на бялата част на очите; мускулно заболяване, проявяващо се като необясними болки и страдания; продължителна и/или болезнена ерекция.

Докато приемат оланзапин, пациентите в старческа възраст с деменция може да получат инсулт, пневмония, незадържане на урината, падания, силна уморяемост, зрителни халюцинации, покачване на температурата, зачервяване на кожата и да имат проблеми с походката. В тази специфична група пациенти има съобщения и за няколко случая с фатален изход.

При пациенти с болестта на Паркинсон, Olanzapine Teva може да доведе до влошаване на симптомите.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). **Когато съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.**

### **5. Как да съхранявате Olanzapine Teva**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност отбелязан върху картонената кутия.

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.



Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Olanzapine Teva**

- Активното вещество е оланзапин.  
Всяка Olanzapine Teva 2,5 mg филмирана таблетка съдържа 2,5 mg от активното вещество.  
Всяка Olanzapine Teva 5 mg филмирана таблетка съдържа 5 mg от активното вещество.  
Всяка Olanzapine Teva 7,5 mg филмирана таблетка съдържа 7,5 mg от активното вещество.  
Всяка Olanzapine Teva 10 mg филмирана таблетка съдържа 10 mg от активното вещество.  
Всяка Olanzapine Teva 15 mg филмирана таблетка съдържа 15 mg от активното вещество.  
Всяка Olanzapine Teva 20 mg филмирана таблетка съдържа 20 mg от активното вещество.
- Другите съставки са: (ядро на таблетката) лактоза монохидрат, хидроксипропилцелулоза, кросповидон (тип А), силициев диоксид, колоиден, безводен, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат, (таблетна обвивка) хипромелоза, полидекстроза, глицерол диацетат, макрогол 8000, титанов диоксид (E171).
- В допълнение таблетките с количество на активното вещество 15 mg съдържат индигокармин (E132) и тези с количество на активното вещество 20 mg съдържат железен оксид, червен (E172).

### **Как изглежда Olanzapine Teva и какво съдържа опаковката**

Olanzapine Teva 2,5 mg филмирана таблетка е бяла, двойно изпъкнала, кръгла таблетка с надпис "OL 2.5" от едната страна.

Olanzapine Teva 5 mg филмирана таблетка е бяла, двойно изпъкнала кръгла таблетка с надпис "OL 5" от едната страна.

Olanzapine Teva 7,5 mg филмирана таблетка е бяла, двойно изпъкнала кръгла таблетка с надпис "OL 7.5" от едната страна.

Olanzapine Teva 10 mg филмирана таблетка бяла, двойно изпъкнала, кръгла таблетка с надпис "OL 10" от едната страна.

Olanzapine Teva 15 mg филмирана таблетка е светлосиня, двойно изпъкнала овална таблетка с надпис "OL 15" от едната страна.

Olanzapine Teva 20 mg филмирана таблетка е розова, двойно изпъкнала овална таблетка с надпис "OL 20" от едната страна.

Olanzapine Teva 2,5 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 56, 70 или 98 филмирани таблетки.

Olanzapine Teva 5 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 филмирани таблетки.

Olanzapine Teva 7,5 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 56, 70 или 98 филмирани таблетки.

Olanzapine Teva 10 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 7, 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 филмирани таблетки.

Olanzapine Teva 15 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 филмирани таблетки.

Olanzapine Teva 20 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 56, 70 или 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба:  
Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

Производител:

Teva Pharmaceutical Works, Pallagi út 13, 4042 Debrecen, Унгария  
Teva Operations Poland Sp. z o.o, Sienkiewicza 25 str, 99 300 Kutno, Полша  
TEVA UK Ltd, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex, BN22 9AG, Обединено кралство  
Teva Santé, Rue Bellocier – B.P. 713, 89107 Sens Cedex, Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Telephone: (32) 38.20.73.73

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Telephone: (32) 38.20.73.73

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Телефон: +359 2 489 95 82

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt ,  
Tel: (36) 1 288 6400

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o  
Telephone: +(420) 251 00 7111

**Malta**

Drugsales Ltd,  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 40 208

**Norge**

Teva Sweden AB  
Telephone: (46) 42 12 11 00

**Eesti**

Teva Eesti  
esindus UAB Sicor Biotech Eesti filial  
Tel: +372 661 0801

**Österreich**

Teva GmbH  
Tel: (49) 351 834 0

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o  
Telephone: +(48) 22 345 93 00

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Telephone: +(34) 91 387 32 80

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Telephone: (351) 214 235 910

**France**

Teva Santé  
Telephone: (33) 1 55 91 7800

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Telephone: +4021 230 65 24

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel:+ 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Telephone: +353 51321740

**Ísland**

Teva UK Limited  
Telephone: (44) 1323 501 111

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Telephone: (39) 0289179801

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099.

**Latvija**

UAB “Sicor Biotech” Latvian Affiliate  
Telephone: +371 67784980

**Lietuva**

UAB “Sicor Biotech”  
Telephone: +370 5 266 02 03

**Дата на одобрение на листовката ММ/YYYY**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по Лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Telephone: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Telephone: (46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Telephone: (44) 1323 501 111

## Листовка: информация за потребителя

**Olanzapine Teva 5 mg** таблетки диспергиращи се в устата  
**Olanzapine Teva 10 mg** таблетки диспергиращи се в устата  
**Olanzapine Teva 15 mg** таблетки диспергиращи се в устата  
**Olanzapine Teva 20 mg** таблетки диспергиращи се в устата  
olanzapine (оланзапин)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като съдържа Важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### **В тази листовка:**

1. Какво представлява Olanzapine Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Olanzapine Teva
3. Как да приемате Olanzapine Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Olanzapine Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### **1. Какво представлява Olanzapine Teva и за какво се използва**

Olanzapine Teva принадлежи към групата лекарства наречени антипсихотици и се използва за лечение на следните състояния:

- Шизофрения, заболяване със симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи обекти, налудни мисли, необичайна подозрителност, изолираност (затваряне в себе си). Хората с това заболяване може също да се чувстват потиснати, тревожни или напрегнати.

Умерено тежки до тежки манийни епизоди, състояния със симптоми на вълнение или еуфория.

Установено е, че Olanzapine Teva предотвратява повторната поява на тези симптоми при пациенти с биполарно разстройство, чийто маниен епизод се е повлиял от лечението с оланзапин.

### **2. Какво трябва да знаете преди да приемете Olanzapine Teva**

#### **Не приемайте Olanzapine Teva**

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към оланзапин или някоя от останалите съставки на това лекарство (описани в раздел 6). Алергичната реакция може да се разпознае по наличието на обрив, сърбеж, оток на лицето, подуване на устните или недостиг на въздух. Ако това се случи с Вас, обърнете се към Вашия лекар.
- ако Ви е поставена диагноза проблеми с очите като някои форми на глаукома (повишено налягане в очите).

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Olanzapine Teva.

- Употребата на Olanzapine Teva при пациенти в старческа възраст с деменция не се препоръчва, тъй като може да има сериозни нежелани ефекти.
- Лекарства от този тип може да предизвикат необичайни движения предимно в областта на лицето и езика. Ако това се случи след като сте приели Olanzapine Teva, кажете на Вашия лекар.
- Много рядко лекарства от този тип може да предизвикат комбинация от температура, учестено дишане, потене, скованост на мускулите и сънливост или безсъние. Ако това се случи, незабавно потърсете Вашия лекар.
- При пациенти, които приемат Olanzapine Teva е наблюдавано повишаване на телесното тегло. Вие и Вашият лекар трябва редовно да контролирате телесното тегло.
- При пациенти, които приемат Olanzapine Teva са наблюдавани високи нива на кръвната захар и мастите (триглицериди и холестерол). Вашият лекар трябва да провежда кръвни изследвания, за да контролира нивото на кръвна захар и мазнините преди да започнете да приемате Olanzapine Teva и редовно по време на лечението.
- Информирайте Вашия лекар, ако Вие или някой от семейството Ви има анамнеза за кръвни съсиреци, тъй като лекарства като тези са причина за образуването на кръвни съсиреци.

Ако страдате от някое от изброените по-долу заболявания, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо:

- Инсулт или “мини” инсулт (временни признаци на инсулт)
- Болест на Паркинсон
- Проблеми с простатата
- Чревна непроходимост (паралитичен илеус)
- Чернодробно или бъбречно заболяване
- Заболявания на кръвта
- Сърдечно заболяване
- Диабет
- Припадъци

Ако страдате от деменция, Вие или човекът, който се грижи за Вас/Ваш роднина трябва да информира Вашия лекар, ако някога сте имали инсулт или “мини” инсулт.

Като рутинна предпазна мярка, ако сте на възраст над 65 г., Вашето кръвно налягане трябва да се наблюдава от Вашият лекар.

## **Деца и юноши**

Olanzapine Teva не е предназначен за пациенти под 18-годишна възраст.

## **Други лекарства и Olanzapine Teva**

Приемайте други лекарства по време на лечението с Olanzapine Teva само ако Вашият лекар Ви е казал, че това е възможно. Вие може да почувствате сънливост, ако приемате Olanzapine Teva в комбинация с антидепресанти или лекарства за лечение на тревожност, или такива подпомагащи съня (транквилизатори).

Кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или може би ще приемате други лекарства.

Непременно кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства за болестта на Паркинсон

- карбамазепин (антиепилептик и стабилизатор на настроението), флувоксамин (антидепресант) или ципрофлоксацин (антибиотик) – може да е необходима промяна на дозата на Olanzapine Teva

### **Olanzapine Teva с алкохол**

Не консумирайте алкохол по време на лечението с Olanzapine Teva, тъй като заедно с алкохол може да доведе до поява на сънливост.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, мислите че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите, тъй като малки количества от Olanzapine Teva може да преминат в кърмата.

Следните симптоми може да се наблюдават при новородени, чиито майки са използвали Olanzapine Teva през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост и/или мускулна слабост, сънливост, тревожност, дихателни проблеми и трудност при хранене. Ако Вашето бебе развие някои от тези симптоми, може да е необходимо да се свържете с Вашия лекар.

Вие не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите, тъй като малко количество от Olanzapine Teva може да премине в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Има риск от поява на сънливост по време на прием на Olanzapine Teva. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с никаква апаратура или машини. Кажете на Вашия лекар.

### **Важна информация за някои от съставките на Olanzapine Teva**

Olanzapine Teva съдържа 1 mg D-глюкоза. Ако Вашият лекар ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете с Вашия лекар преди да вземете това лекарство.

Olanzapine Teva 5 mg съдържа 0,4 mg тартразин (E102) и може да предизвика алергични реакции.

Olanzapine Teva 15 mg съдържа 0,2 mg сънсет жълто (E110) и може да предизвика алергични реакции.

## **3. Как да приемате Olanzapine Teva**

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

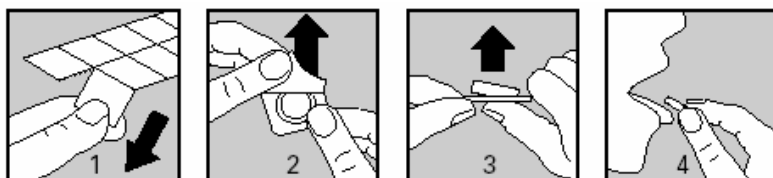
Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки Olanzapine Teva да приемате и колко дълго да ги приемате. Дневната доза на Olanzapine Teva е между 5 и 20 mg. Консултирайте се с Вашия лекар, ако Вашите симптоми се възобновят, но не спирайте приема на Olanzapine Teva, докато Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Вие трябва да приемате Olanzapine Teva веднъж дневно, следвайки препоръките на Вашия лекар. Опитвайте се да вземате таблетките по едно и също време всеки ден. Приема на таблетките не зависи от приема на храна. Olanzapine Teva таблетки диспергиращи се в устата е за перорално приложение.

Таблетките Olanzapine Teva се чупят много лесно, поради което Вие трябва да ги пипате много внимателно. Не пипайте таблетките с мокри ръце, тъй като те може да се разпаднат.

1. Хванете блистера за неговия край и отделете една блистерна клетка от останалата лента чрез внимателно откъсване по протежение на перфорираната линия.
2. Внимателно отворете клетката чрез отстраняване на покриващото фолио.
3. Внимателно избутайте таблетката.
4. Поставете таблетката в устата. Тя ще се разтвори направо във Вашата уста и Вие ще може да я преглътнете лесно.

Вие може също да поставите таблетката в чаша с вода или портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе и да разбъркате. При някои напитки смесването на таблетката може да доведе до промяна в цвета или помътняване на течността. Изпийте веднага.



#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Olanzapine Teva**

При пациентите приели повече от необходимото количество Olanzapine Teva се наблюдават следните симптоми: учестена сърдечна дейност, възбуда/агресивност, проблеми с говора, необичайни движения (особено на лицето или езика) и различна степен на нарушение на съзнанието. Други симптоми може да бъдат: внезапна обърканост, припадък (епилепсия), кома, комбинация от треска, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост, забавяне на сърдечната честота, аспирация, повишено или понижено кръвно налягане, нарушен сърдечен ритъм. Веднага потърсете Вашия лекар или направо отидете в най-близкото болнично заведение ако получите който и да е от гореописаните симптоми. Покажете на лекаря опаковката на Вашите таблетки.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Olanzapine Teva**

Вземете таблетките веднага щом си спомните. Не приемайте две дози в един ден.

#### **Ако спрете да приемате Olanzapine Teva**

Не спирайте да приемате таблетките само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължавате да приемате Olanzapine Teva толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако Вие внезапно спрете приема на Olanzapine Teva, може да се появят симптоми като изпотяване, безсъние, тремор, тревожност или гадене и повръщане. Вашият лекар може да Ви посъветва да намалите дозата постепенно преди да прекратите лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се обадете на Вашия лекар, ако имате:

- необичайни движения (честа нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 10 човека), предимно на лицето или езика;
- поява на съсиреци във вените (нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 1000 човека), особено на краката (симптомите включват оток, болка и зачервяване на

крака), които може да се придвижат в кръвоносните съдове до белите дробове, причинявайки болка в гърдите и затруднено дишане. Ако забележите който и да е от тези симптоми, веднага потърсете лекарска помощ;

- комбинация от повишена температура, учестено дишане, изпотяване, схващане на мускулите и сънливост (оценка на честотата на тази нежелана реакция не може да бъде направена от наличните данни).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека) включват наддаване на теглото, безсъние и повишени нива на пролактин в кръвта. В ранните етапи от лечението, някои хора може да се чувстват замаяни или слаби (със забавена сърдечна честота), особено когато се изправят от легнала или седнала позиция. Това обикновено отминава от само по себе си, но ако продължава, информирайте Вашия лекар.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) включват промени в нивата на някои кръвни клетки, мазнини в кръвообращението и в началото на лечението временно увеличаване на чернодробните ензими; повишения в нивата на захарта в кръвта и урината; повишени нива на пикочна киселина и креатин фосфокиназа в кръвта; засилено чувство на глад, замаяност, тремор, необичайни движения (дискинезия); запек, сухота в устата, обрив, загуба на сила, прекомерна уморямост, задържане на вода, водещо до подуване на ръцете, глезените или на стъпалата; температура; ставни болки и сексуални нарушения като намалено либидо при мъжете и жените или еректилна дисфункция при мъже.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) включват: свръхчувствителност (например подуване на устата и езика, парене, обрив): диабет или влошено състояние при диабет, временно свързано с кетоацидоза (епилепсия); мускулна скованост или спазми (включително движения на очите); проблеми с говора; бавен сърдечен пулс, чувствителност към слънчева светлина, кървене от носа; стомашна дискинезия; загуба на паметта или разсеяност; незадържане на урина (инконтиненция), невъзможност за уриниране, косопад, отсъствие или намалена менструация и промени в гърдите при мъже и жени като необичайно отделяне на мляко или нарастване на гърдите.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- включват понижаване на нормалната телесна температура, гърчове, обикновено свързани с анамнеза за гърчове (епилепсия), нарушения на сърдечния ритъм, внезапна необяснима смърт, възпаление на панкреаса, причиняващо силна коремна болка, температура и неразположение, чернодробно заболяване, проявяващо се като пожълтяване на кожата и на бялата част на очите, мускулно заболяване, проявяващо се като необясними болки и страдания и продължителна и/или болезнена ерекция.

Докато приемат оланзапин, пациентите в старческа възраст с деменция може да получат инсулт, пневмония, незадържане на урината, падания, силна уморямост, зрителни халюцинации, повишаване на температурата, зачервяване на кожата и да имат проблеми с походката. В тази специфична група пациенти има съобщения и за няколко случая с фатален изход.

При пациенти с болестта на Паркинсон, Olanzapine Teva може да доведе до влошаване на симптомите.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). **Когато съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно**



безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Olanzapine Teva

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност, отбелязан върху картонената кутия.

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от влага и светлина място.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Olanzapine Teva

Активното вещество е оланзапин.

Всяка Olanzapine Teva 5 mg таблетка диспергираща се в устата съдържа 5 mg от активното вещество.

Всяка Olanzapine Teva 10 mg таблетка диспергираща се в устата съдържа 10 mg от активното вещество.

Всяка Olanzapine Teva 15 mg таблетка диспергираща се в устата съдържа 15 mg от активното вещество.

Всяка Olanzapine Teva 20 mg таблетка диспергираща се в устата съдържа 20 mg от активното вещество.

Останалите съставки са манитол (E421), натриев нишестен гликолат, D-глюкоза и ванилов аромат.

В допълнение Olanzapine Teva 5 mg таблетки диспергиращи се в устата съдържа тартразинов лак (E102), Olanzapine Teva 15 mg таблетки диспергиращи се в устата съдържа сънсет жълто (E110) и Olanzapine Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата съдържа индигокармин (E132).

### Как изглежда Olanzapine Teva и какво съдържа опаковката

Таблетка диспергираща се в устата е техническото наименование на таблетка, която се разтваря директно във Вашата уста така че да може лесно да бъде преглътната.

Olanzapine Teva 5 mg таблетка диспергираща се в устата е пъстра тъмножълта, плоска, кръгла таблетка, гладка от двете страни, с неравни ръбове и грапава повърхност.

Olanzapine Teva 10 mg таблетка диспергираща се в устата е пъстрожълта, плоска, кръгла таблетка, гладка от двете страни, с неравни ръбове и грапава повърхност.

Olanzapine Teva 15 mg таблетка диспергираща се в устата е пъстрооранжева, плоска, кръгла таблетка, гладка от двете страни, с неравни ръбове и грапава повърхност.

Olanzapine Teva 20 mg таблетка диспергираща се в устата е пъстрозелена, плоска, кръгла таблетка, гладка от двете страни, с неравни ръбове и грапава повърхност.

Olanzapine Teva 5 mg, 10 mg и 15 mg таблетки диспергиращи се в устата се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 таблетки.

Olanzapine Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата се предлагат в картонени кутии,

съдържащи 28, 30, 35, 56, 70 или 98 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба:

Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Нидерландия

Производител :

Teva Pharmaceutical Works, Pallagi út 13, 4042 Debrecen, Унгария

Teva Operations Poland Sp. z o.o, Sienkiewicza 25 str, 99 300 Kutno, Полша

TEVA UK Ltd, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex, BN22 9AG, Обединено кралство

Teva Santé, Rue Bellocier – B.P. 713, 89107 Sens Cedex, Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Telephone: (32) 38.20.73.73

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Telephone: (32) 38.20.73.73

#### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Телефон: +359 2 489 95 82

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt .,

Tel: (36) 1 288 6400

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o

Telephone: +(420) 251 00 7111

#### **Malta**

Drugsales Ltd,

Tel: +356 21 419 070/1/2

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

#### **Deutschland**

Teva GmbH

Tel: +49 731 40 208

#### **Norge**

Teva Sweden AB

Telephone: (46) 42 12 11 00

#### **Eesti**

Teva Eesti

esindus UAB Sicor Biotech Eesti filial

Tel: +372 661 0801

#### **Österreich**

Teva GmbH

Tel: (49) 351 834 0

#### **Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 72 79 099

#### **Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o

Telephone: +(48) 22 345 93 00

#### **España**

Teva Pharma, S.L.U.

Telephone: +(34) 91 387 32 80

#### **Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Telephone: (351) 214 235 910

#### **France**

Teva Santé

Telephone: (33) 1 55 91 7800

#### **Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel:+ 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Telephone: +353 51321740

**Ísland**

Teva UK Limited  
Telephone: (44) 1323 501 111.

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Telephone: (39) 0289179801

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB “Sicor Biotech” Latvian Affiliate  
Telephone: +371 67784980

**Lietuva**

UAB “Sicor Biotech”  
Telephone: +370 5 266 02 03

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Telephone: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Telephone: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Telephone: (46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Telephone: (44) 1323 501 111

**Дата на одобрение на листовката ММ/YYYY**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по Лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>