

2010010.6  
BG/MA/MB-52068

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

20. 10. 2020

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**Оланзапин Стада 10 mg филмирани таблетки**  
**Olanzapine Stada 10 mg film-coated tablets**

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Оланзапин Стада 10 mg съдържа 233,2 mg лактоза, безводна и 0,256 mg соев лецитин (E322).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Оланзапин Стада 10 mg филмирани таблетки: Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 10 mm и означение "O3" 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 подобрене 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 рецидив на маниен епизод при пациенти с биполарно разстройство, при които по време на маниен епизод е бил постигнат клиничен отговор с оланзапин (вж. точка 5.1).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

**Дозировка**

Възрастни:

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

*Маниен епизод:* 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 маниен епизод, за



предотвратяване на рецидив се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нов епизод на мания, смесен епизод или епизод на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо), с допълнително лечение на симптомите на разстройство на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечението на шизофрения, маниен епизод 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 препоръчваната 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 без връзка с храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При преустановяване приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

### **Специални популации**

#### Пациенти в старческа възраст:

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

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

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

#### Пушачи

Началната доза и дозовият интервал обикновено не е необходимо да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Метаболизмът на оланзапин може да се повиши от пушенето. Необходимо е клинично проследяване и ако е необходимо, повишаване на дозата на оланзапин (вижте точка 4.5).

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушач), трябва да се има предвид намаляване на началната доза. При тези пациенти повишаването на дозата, когато е необходимо, трябва да става постепенно (вижте точка 4.5 и точка 5.2).

#### Педиатрична популация

Оланзапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност. При краткосрочни клинични проучвания проведени при юноши е доказано, че повишаването на теглото и промените в нивата на пролактина и липидите в кръвта е изразено в по-голяма степен при тях, отколкото при възрастни (вижте точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

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

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





По време на лечение с антипсихотици, подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици. През този период пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани.

#### **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 при тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо-контролирани клинични проучвания (продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличение на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 3,5 % спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е била свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седиране, лошо 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, лекувани с оланзапин в сравнение с тези на плацебо, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС), напр. инсулт, преходно исхемично нарушение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти, лекувани с оланзапин в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 1,3 % спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо при които са наблюдавани МСНС, са имали 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 установена ефикасността на оланзапин.

#### **Болест на Паркинсон**

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с допаминови агонисти при пациенти с болестта на Паркинсон. В клинични проучвания, влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации са докладвани много често и по-често в сравнение с плацебо, като оланзапин не е показал по-голяма ефективност, спрямо плацебо по отношение на лечението на психотичните симптоми (вж. също точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции). В тези проучвания, пациентите, първоначално е трябвало да бъдат стабилизирани с най-ниската ефективна доза антипаркинсоново лечение (допаминов агонист) и да останат на същото антипаркинсоново лекарство продукт и дозировка по време на проучването. Лечението с оланзапин е започнато с доза 2,5 mg/ден и титрирано до максимум 15 mg/ден по преценка на изследователя.

#### **Невролептичен малигнен синдром**

Невролептичен малигнен синдром (NMS) е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотици. Рядко са докладвани случаи на NMS, свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес, прояви на нарушения във вегетативната нервна система (неправилен пулс или промени в артериалното налягане, тахикардия, изпотявания и сърдечни аритмии). Допълнителните прояви може да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци и симптоми показателни за NMS или наличието на неясно





състояние с висока температура, без други клинични прояви на NMS, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и оланзапин трябва да бъде преустановен.

### **Хипергликемия и диабет**

Много рядко е докладвана хипергликемия и/или поява или декомпенсация на диабет понякога съчетан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вижте точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване според клиничните ръководства за антипсихотично лечение, например проследяване на кръвната захар при започване на лечение и 12 седмици след начало на лечението с оланзапин и веднъж годишно след това. Пациенти, лекувани с антипсихотични средства, включително оланзапин, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (каквито са полидипсия, полиурия, полифагия и отпадналост) и особено при пациенти с диабет и пациенти с рискови фактори за развитието на захарен диабет, за които е препоръчителен редовен контрол на кръвната глюкоза. Телесното тегло трябва редовно да се проверява, например при започване на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започване на лечение с оланзапин и после на тримесечни периоди.

### **Промени в липидните показатели**

Нежелани промени в серумните нива на липидите са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (виж точка 4.8). Липидните нарушения трябва да се лекуват съгласно клиничната практика, особено при пациенти с дислипидемии и при пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. При пациенти, лекувани с антипсихотично лекарство, в това число и оланзапин, трябва редовно да се проверяват нивата на липидите в съответствие с клиничните ръководства за антипсихотично лечение: при започване на лечението, на 12-та седмица след започване на лечение с оланзапин и на всеки 5 години след това.

### **Антихолинергична активност**

Въпреки че, при *in vitro* проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, опитът от 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 аминотрансфери, аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени ALT и/или AST и допълнително проследяване, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни състояния, протичащи с ограничение на чернодробния функционален резерв или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включващ хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

### **Неутропения**

Необходимо е повишено внимание при пациентите, които по някаква причина са с нисък брой левкоцити и/или неутрофили, при пациентите за които е известно, че получават лекарствени продукти, водещи до неутропения, при пациентите с анамнеза за медикаментозно подтискане на костния мозък/костно-мозъчна токсичност, при пациентите





с потискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациентите с еозинофилия или миелопролиферативни заболявания. Съобщава се за често наблюдавана неутропения 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 докладвани рядко ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ) при рязко спиране на оланзапин.

#### **QT интервал**

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

#### **Тромбоемболизъм**

Временна връзка между лечението с оланзапин и поява на венозен тромбоемболизъм е докладвана като нечеста реакция ( $\geq 0,1\%$  и  $\leq 1\%$ ). Причинно - следствена връзка между появата на венозен тромбоемболизъм и лечение с оланзапин не е установена. Тъй като обаче пациентите с шизофрения често са изложени на рискови фактори за развитие на венозен тромбоемболизъм, всички възможни рискови фактори за ВТЕ, например обездвижването на пациентите, трябва да се откриват и да се приложат превантивни мерки.

#### **Основни ефекти върху ЦНС**

Като се имат предвид основните ефекти на оланзапин върху централна нервна система, необходимо е повишено внимание при комбинирането на продукта с други централно действащи лекарствени продукти и алкохол. Тъй като оланзапин *ин vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефекта на директни и индиректни агонисти на допамина.

#### **Гърчове**

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

#### **Тардивна дискинезия**

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година, оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на дискинезия при лечение. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на лечение с 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 наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 г.

### **Внезапна сърдечна смърт**

Събитието от внезапна сърдечна смърт е докладвано при постмаркетингови доклади при пациенти, приемали оланзапин. В ретроспективно, наблюдателно, кохортно проучване рискът от предполагаема внезапна сърдечна смърт при пациенти, лекувани с оланзапин е бил с около два пъти по-голям, отколкото при пациенти, които не са използвали антипсихотици. В проучването, рискът от оланзапин е бил сравним с риска от атипични антипсихотици, включени в сборни анализи.

### **Педиатрична популация**

Оланзапин не е предназначен за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително увеличаване на телото, промени в метаболитните параметри и повишено ниво на пролактина. Не са проучени последиците за по-дълъг период от време от тези събития и затова те остават неизвестни (вижте точка 4.8 и точка 5.1).

### **Лактоза**

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

### **Соев лецитин**

Този лекарствен продукт съдържа соев лецитин, който може да бъде източник на соев протеин и не трябва да се проема от пациенти, алергични към соя или фъстъци поради риск от реакция на свръхчувствителност. Наблюдавана е кръстосана алергична реакция между соев и фъстъчен протеин.

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

Проучвания за специфични взаимодействия 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. Наблюдавано е само леко до умерено повишаване клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обсъждане на възможността за повишаване на дозата оланзапин при необходимост (вж. точка 4.2).

#### Инхибиране на CYP1A2:

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на Стах на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното





увеличаване на AUC на оланзапин е съответно 52% и 108%. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин трябва да се обмисли по-ниска начална доза. Намаление на дозата на оланзапин трябва да се има предвид, в случай на започване на лечение с инхибитор на CYP1A2, както е ципрофлоксацин. Ако започне лечение с инхибитор на CYP1A2, дозата на оланзапин трябва да се намали.

#### Намаление 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 директните и индиректни допаминови агонисти.

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

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

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

#### Основни ефекти върху ЦНС

Необходимо е повишено внимание при пациенти, консумиращи алкохол или приемащи лекарствени продукти, които потискат ЦНС.

Не се препоръчва едновременно приложение на оланзапин и антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болест на Паркинсон и деменция (вижте точка 4.4).

#### QTc интервал

Особено внимание трябва да се обърне ако оланзапин се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала.

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

### Бременност

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

Новородени, експонирани на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър на бременността са изложени на риск от странични ефекти като екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които може да се различават по тежест и продължителност след раждането.

Докладвани са съобщения за агитация, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес, или нарушено хранене. Следователно, новородените трябва да бъдат внимателно наблюдавани.





### Кърмене

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

### Фертилитет

Не е доказано влиянието на оланзапин върху фертилитета (вижте точка 5.3 Предклинични данни).

### **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 поява на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай, че им се налага да управляват машини, включително моторни превозни средства.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### **Резюме на профила на безопасност**

#### *Възрастни*

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

#### *Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица*

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ), 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	Редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>				
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>	
<i>Нарушения на имунната система</i>				
		Свръхчувствителност <sup>11</sup>		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>				
Увеличаване на теглото <sup>1</sup>	Повишено ниво на холестерол <sup>2,3</sup> , повишено ниво на	Поява или декомпенсация на диабет, свързано понякога с кетоацидоза	Хипотермия <sup>12</sup>	





	кръвната захар <sup>4</sup> , повишено ниво на триглицеридите <sup>2,5</sup> , глюкозурия, повишен апетит	или диабетна кома, включително случаи с фатален изход (вижте точка 4.4)		
<i>Нарушение на нервната система</i>				
Сомнолентност	Замаяност, акатизия <sup>6</sup> , паркисонизъм <sup>6</sup> , дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, като в повечето от тези случаи има анамнеза за предшествващи гърчове или рискови фактори за появата им <sup>11</sup> ; дистония (включително окулогирация) <sup>11</sup> , тардивна дискинезия <sup>11</sup> , амнезия <sup>9</sup> , дизартрия, синдром на непокойните крака, заекване	невролептичен малигнен синдром (вижте точка 4.4) <sup>12</sup> , симптоми на отнемане, <sup>7,12</sup>	
<i>Сърдечни нарушения</i>				
		Брадикардия, удължен QTc интервал (виж точка 4.4)	Камерна тахикардия / мъждене, внезапна смърт (вижте точка 4.4) <sup>11</sup>	
<i>Съдови нарушения</i>				
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Тромбемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вижте точка 4.4)		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
		Епистаксис <sup>9</sup>		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи запек и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup> Хиперсекреция <sup>11</sup> на слюнка	Панкреатит <sup>11</sup>	
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>				
	Преходно, асимптоматично повишение на серумните аминотрансферази		Хепатит (включващ хепатоцелуларно холестатично или смесено)	





	(АЛТ, АСАТ), особено в началото на лечението (вижте точка 4.4)		чернодробно увреждане) <sup>11</sup>	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
	Обрив	Реакции на фоточувствителност, алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
	артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
		Уринарна инконтиненция, ретенция на урина, затруднено уриниране <sup>11</sup>		
<i>Бременност, раждане и перинатални състояния</i>				
				Симптоми на отнемане при новороденото (вижте точка 4.6)
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
	Еректилна дисфункция при мъже, понижено либидо при мъже и жени	Аменорея, увеличаване на гърдите, галакторея при жени; гинекомастия/увеличаване на гърдите при мъже	Приапизъм <sup>12</sup>	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
	Астения, умора, едем, пирексия <sup>10</sup>			
<i>Изследвания</i>				
Повишено ниво на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> , висока стойност на креатин фосфокиназа <sup>11</sup> , висока стойност на гама-	повишен общ билирубин		





	глутамилтрансфераза <sup>10</sup> , висока стойност на пикочна киселина <sup>10</sup>			
--	---	--	--	--

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

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

<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) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol) са 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 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 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 симптоми.

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

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

<sup>9</sup> Нежелано събитие, установено от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

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

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

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)





При пациентите, 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 напреднала възраст с деменция лечението с оланзапин се свързва с по-висока честота на смърт и мозъчносъдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. точка 4.4). Много чести нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са абнормна походка и падания. Често са наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина. При клинични проучвания с пациенти с лекарственоиндуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болестта на Паркинсон, много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на Паркинсоновата симптоматика и халюцинации. При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и олапзапин води до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Олапзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с олапзапин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с 12 оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполярно разстройство е 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 юношите с възрастните, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни. Следната таблица обобщава нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти, или нежелани реакции, които са установени само при краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и дялът 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  $< 1/10$ ).

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

Много чести: Наддаване на тегло<sup>13</sup>, повишени нива на триглицеридите<sup>14</sup>, повишен апетит  
Чести: повишени нива на холестерол<sup>15</sup>

#### **Нарушения на нервната система**

Много чести: Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).

#### **Стомашно-чревни нарушения**

Чести: Сухота в устата





**Хепато-билиарни нарушения**

*Много чести:* Повишени нива на серумните аминотрансферази (ALT/AST; вижте точка 4.4).

**Изследвания**

*Много чести:* Понижен общ билирубин, увеличен гама-глутамил транспептидаза (GGT), повишени плазмени нива на пролактин<sup>16</sup>

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

<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 докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

**Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

**4.9 Предозиране****Признаци и симптоми**

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

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

**Лечение**

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да са показани 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 поддръжка на дихателната функция. Да не се използват епинефрин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистична активност, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторирането на сърдечносъдовата функция 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: диазепини, оксазепини и тиазепини

АТС код: N05AH03.

#### Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ;  $<100$  nM) за серотонин  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; допамин  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; холинергични мускаринови рецептори  $M1 - M5$ ; алфа1 адренергични; и хистаминови  $H_1$  рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показва  $5HT$ , допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите  $5HT_2$ , отколкото допаминовите  $D_2$  рецептори и по-голяма  $5HT_2$  активност в сравнение с  $D_2$  активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, 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 (A9), е малък. Оланзапин потиска условния рефлекс на отбягване, което е тест, показателен за антипсихотичната активност, в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия – ефект, подсказващ нежелано повлияване на моторните функции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на тестване на анксиолитична активност.

Проучвания с позитрон-емисионна томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) показва по-голямо свързване с  $5HT_{2A}$ , в сравнение с допаминовите  $D_2$  рецептори. Освен това, образно изследване чрез единична фотон-емисионна компютърна томография с емисия на единичен фотон (SPECT) при пациенти с шизофрения показва, че при пациентите чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с  $D_2$  в стриатума в сравнение с пациентите, 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 контролирани с лекарствен продукт за сравнение проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни, така и отрицателни симптоми, оланзапин показва статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

В мултинационално, двойно-сляпо, сравнително проучване върху шизофренията, шизоафективните и 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 резултат на настроението, показва статистически достоверно подобрене ( $p=0,001$ ) в полза на оланзапин (-6,0) спрямо халоперидол (-3,1). При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполярни разстройства, оланзапин показва по-висока ефективност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинарий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също показва сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с частта пациенти, получили ремисия на 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-голямо намаление на симптомите на мания в сравнение с монотерапия с литий или валпроат след 6 седмици.

В 12 месечно проучване на 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 достоверно превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполярно разстройство. Оланзапин също е показал статистически достоверно предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

При 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 статистически сходна клинична ефикасност като тази на лития по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполярно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%;  $p=0,055$ ).

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

#### *Педиатрична популация*

Опитът при юноши (между 13 и 17 години) е ограничен до данни за кратковременна ефикасност при шизофрения (6 седмици) и мания, свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици), включващи по-малко от 200 юноши. Оланзапин е прилаган като флексибилна начална доза от 2,5 mg, като се достига до 20 mg / дневно. По време на лечението с оланзапин, юношите значително са повишили телесното си тегло, в сравнение с възрастните. Степента на промените в нивата на общ холестерол, холестерол в LDL, триглицериди и пролактин (вижте точка 4.4 и 4.8) са по-големи при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, данните за безопасност при продължителна употреба са ограничени (вижте точка 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

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





### Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е в 93% при концентрации в рамките 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. Основният метаболит в кръвта е 10-N-глюкуронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-десметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P 450-CYP1A2 и P450-CYP2D6, като *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, времето полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

При здрави индивиди в старческа възраст (65 г. и повече) времето на полуживот е удължено в сравнение с по-младите индивиди (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 L/час). Фармакокинетичната вариабилност, която се 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 времето полуживот е леко удължено (36,7 срещу 32,3 часа) в сравнение с това при мъжете, а клирънсът е намален (18,9 срещу 27,3 l/час). Въпреки това, профилът на безопасност на оланзапин (5-20 mg) е сравним между жените (n=467) и мъжете (n=869).

### Бъбречно увреждане

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

### Чернодробно увреждане

Малко проучване върху ефектите върху чернодробната функция при 6 индивида с клинично изявена цироза (клас А по Childs Pugh (n=5) и В (n=1)) доказва незначителен ефект върху фармакокинетиката на перорално прилаган оланзапин (при еднократни дози от 2,5 mg-7,5 mg). При индивидите с леко до умерено чернодробно увреждане се наблюдава леко увеличен системен клирънс и по-кратко време на полуживот в сравнение с индивидите, които нямат чернодробно увреждане (n=3).

Повече са пушачите в групата с цироза (4/6; 67%), в сравнение с индивидите без чернодробни проблеми (0/3; 0 %).

### Пушене

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при





непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговото време наположивот е твърде малка, в сравнение с общата интериндивидуална вариабилност. Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри при проучвания, проведени с европейци, японци и китайци.

#### *Педиатрична популация*

Юноши (между 13 и 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна на тази при възрастни. При клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е с около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Тези фактори вероятно водят до по-висока 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 невротептици: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, саливация и потискане увеличаването на теглото. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg (за мишки) и 175 mg/kg (за плъхове). Кучетата понасят еднократна перорална доза до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Към клиничните признаци спадат седирание, атаксия, тремор, повишена сърдечна честота, затруднено дишане, миоза, и анорексия. При маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а високите дози и до непълна загуба на съзнание.

#### Хронична токсичност

В проучвания върху мишки с продължителност до 3 месеца и върху плъхове и кучета с продължителност съответно до 1 година, преобладаващи ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. При плъховете са наблюдавани обратими ефекти, които са в резултат на повишени нива на 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 се установяват при всички изследвани видове животни, включително дозо-зависимо понижение на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват, обаче, доказателства за костномозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При кучета с цитопения не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните и пролифериращите клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

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





### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност, при проведените в пълен обем стандартни тестове, включващи бактериални мутационни тест и ин витро и ин виво тестовете при бозайници.

### Канцерогенност

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### ***Ядро на таблетката***

Лактоза безводна  
Микрокристална целулоза  
Кросповидон, тип А (полиплаздон XL)  
Магнезиев стеарат

#### ***Обвивка на таблетката***

Поливинил алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Соев лецитин (E322)  
Ксантанова гума (E 415)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

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

#### ***Блистери:***

Съхранявайте в оригиналната опаковка за защита от светлина и влага.

#### ***Опаковка от HDPE:***

Съхранявайте в оригиналната опаковка. Съхранявайте опаковката от HDPE с таблетките плътно затворена за защита от светлина и влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистерни опаковки (Алуминий/Алуминий)

Оланзапин Стада 10 mg филмирани таблетки: Опаковки от от 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 и 112 филмирани таблетки или 7x1, 10x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 84x1, 98x1 и 112x1 филмирани таблетки в единични дозови единици.

HDPE опаковки със сушител, затворени с капачка (LDPE).

#### **Опаковки от HDPE, съдържащи:**

Оланзапин Стада 10 mg филмирани таблетки: 30, 100, 500 филмирани таблетки.





Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания

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

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

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel

Германия

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

Оланзапин Стада 10 mg:

Регистрационен №: 20100106

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

23.03.2010/18.03.2013

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

04/2020

