

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100A22
Разрешение №	24519 / 11-12-2013
Содержание №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НИКОБ 10 mg филмирани таблетки
NYKOB 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg оланзапин.
Помощни вещества: всяка филмирана таблетка съдържа 152 mg лактоза и 0,192 mg лецитин (соя).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки
Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър $10,1 \text{ mm} \pm 0,1 \text{ mm}$ и дебелина $4,1 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

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

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

Профилактика на рецидив на биполярно разстройство: Препоръчителната 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) и/или допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечението на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполярно 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 препоръчителната 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.

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

Обикновено не се препоръчва по-ниска 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

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

Пол

Началната доза и дозовият диапазон не е необходимо рутинно да се променят при жени в сравнение с мъже.

Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон не е необходимо рутинно да се променят при непушачи в сравнение с 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 точки 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

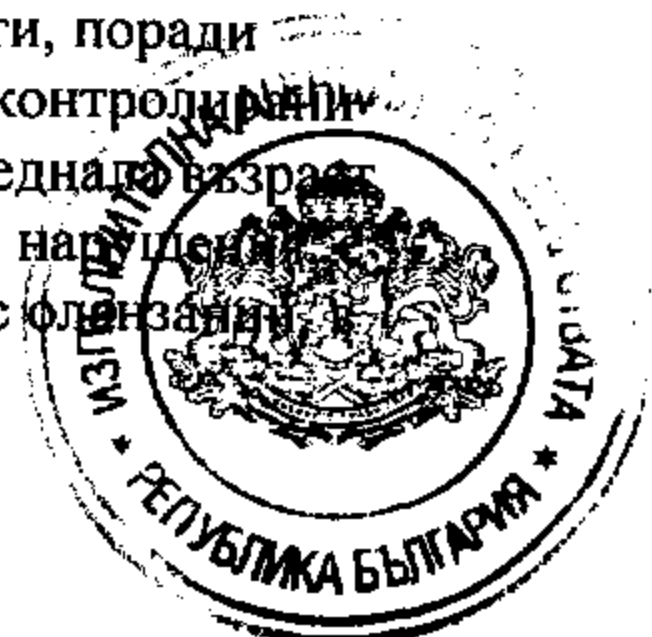
Свръхчувствителност към активното вещество, соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Пациенти, при които е известно, че има риск от появата на теснобъгълна глаукома.

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 строго 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 при тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови инциденти. В плацебо-контролираните клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин.



сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с плацебо-третираните пациенти независимо от тези рискови фактори.

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

Болест на Паркинсон

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

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

Рядко 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 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, напр. в началото, 4, 8 и 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки три месеца след това.

Промените в нивата на липидите

Наблюдават се нежелани промени в нивата на липидите при пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с плацебо-контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в нивата на 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 нивата на 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, напр. в началото, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Необходимо е да се упражнява повишено внимание и да се организира проследяване 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 преустановено.

Неутропения

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които поради някаква причина са с нисък брой левкоцити и/или неутрофили, при пациенти, получаващи лекарства, за които е известно, че водят до неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирано 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

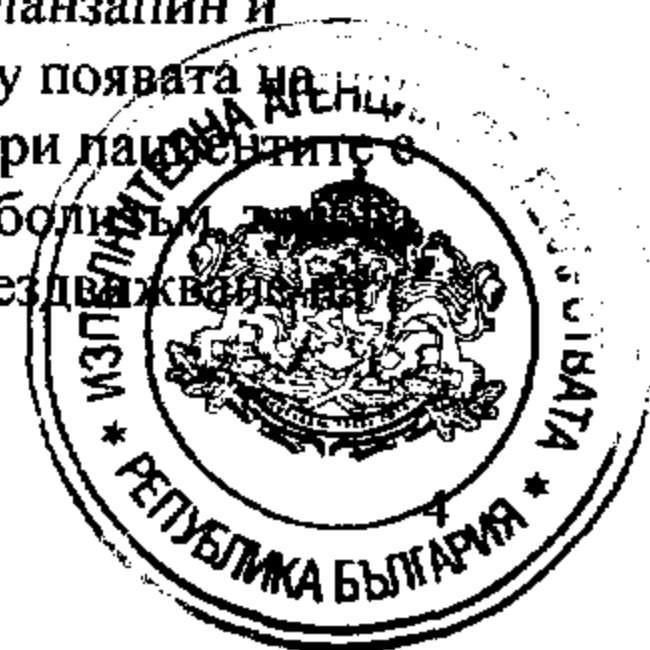
Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са докладвани много рядко ($< 0,01$) при рязко спиране на оланзапин.

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (QT корекция по *Fridericia* [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат значими 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 венозен тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр. обезпечаване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.



Общо действие върху ЦНС

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

Гърчове

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

Тардивна дискинезия

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

Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в напреднала 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 години.

Внезапна сърдечна смърт

При постмаркетингови съобщения за оланзапин, събитието внезапна сърдечна смърт е докладвано при пациенти на оланзапин. В ретроспективно обсервационно групово проучване, рискът от предполагаема внезапна сърдечна смърт при пациенти, лекувани с оланзапин, е бил приблизително два пъти по-висок от риска при пациенти, неупотребяващи антипсихотици. В проучването, рискът при оланзапин е бил сравним с риска при атипичните антипсихотици, включени в сборния анализ.

Педиатрична популация

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

Лактоза

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

Лецитин (соя)

Известно е, че диетичните соеви продукти могат да причинят алергични реакции, включително тежка анафилаксия при лица с алергия към соя. Пациенти с известна алергия към протеин от фъстъци са изложени на повишен риск от тежки реакции към препарати от соя.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията 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 на клирънса 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 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 на 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

Липсват адекватни и 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.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително [оланзапин]) през третия триместър на бременността, съществува риск от нежелани лекарствени реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранително разстройство. Поради това, новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

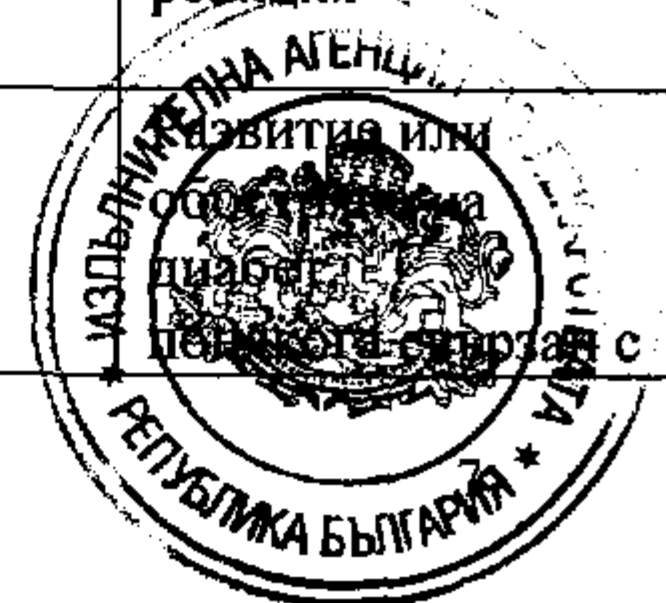
Възрастни

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

Таблично представен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следната таблица изброява нежеланите 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система				Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴		



		Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		кетацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система	Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване ⁷
Сърдечни нарушения			Брадикардия Удължаване на QTc (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения		Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи констипация и сухота в устата		Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения		Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), собено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-				



скелетната система и съединителната тъкан				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инконтиненция на урина, задържане на урина	Затруднено уриниране
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				Синдром на лекарствена абстиненция, неонатален (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Еректилна дисфункция при мъжете Понижено либидо при мъжете и жените	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жените Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъжете	Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Умора Оток		
Изследвания	Повишени серумни нива на пролактин		Висока креатин-фосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

¹ Клинично значимо 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 $\geq 25\%$ спрямо изходното им телесно тегло (съответно, 64,4%, 31,7% и 12,3%).

² Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-високи при пациенти без данни за нарушена изходна регулация на липидите.

³ Наблюдава се при нормални изходни стойности на гладно ($< 5,17 \text{ mmol/l}$), които нарастват до високи ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Промените в стойностите на общия холестерол на гладно от гранични в началото ($\geq 5,17 - < 6,2 \text{ mmol}$) до високи ($\geq 6,2 \text{ mmol}$) са много чести.

⁴ Наблюдава се при нормални изходни стойности на гладно ($< 5,56 \text{ mmol/l}$), които нарастват до високи ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Промените в стойностите на глюкозата на гладно от гранични в началото ($\geq 5,56 - < 7 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) са много чести.

⁵ Наблюдава се при нормални изходни стойности на гладно ($< 1,69 \text{ mmol/l}$), които нарастват до високи ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$). Промените в стойностите на триглицеридите на гладно от гранични в началото ($\geq 1,69 \text{ mmol/l} - < 2,26 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$) са много чести.



⁶ В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е по-висока, но не 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.

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

⁸ В клинични проучвания с продължителност до 12 седмици серумните концентрации на пролактин са превишили горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30% от лекуваните с оланзапин пациенти с нормална изходна стойност на пролактин. При болшинството от тези пациенти повишенията са били най-общо леки и са се задържали под удвоената горна граница на нормалния диапазон.

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

Делът на пациентите, които имат нежелани, клинично значими промени в наддаването на тегло, глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите нараства в хода на времето. 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.

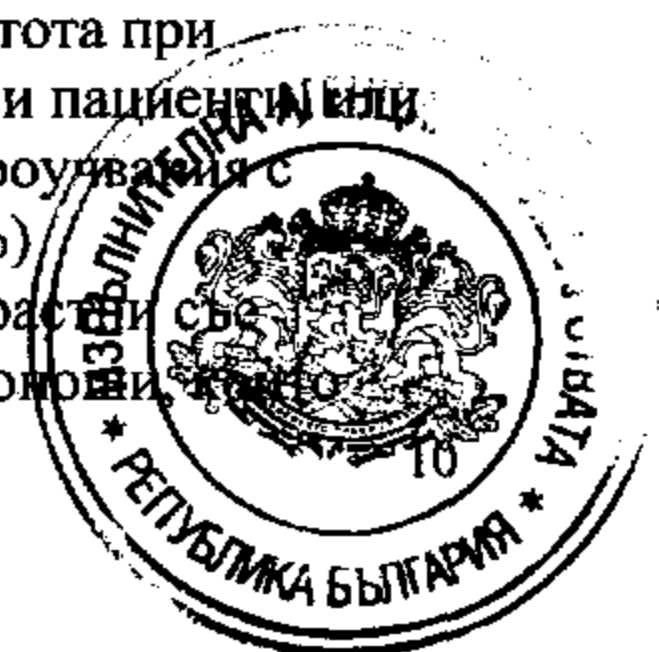
В клинични проучвания при пациенти с лекарствено-индуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болестта на Паркинсон, много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на Паркинсоновата симптоматика и халюцинации.

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

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на юношите с възрастните, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

Следната таблица обобщава нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежеланите реакции, които са установени само при краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично значимо 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



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. Изброените термини за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото ⁹ , повишени нива на триглицериди ¹⁰ , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол ¹¹
Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишения на нивата на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).
Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин ¹²

⁹ 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.

¹⁰ Наблюдават се при нормални изходни стойности на гладно ($< 1,016$ mmol/l), които нарастват до високи ($\geq 1,467$ mmol/l) и при промени в стойностите на триглицеридите на гладно от гранични в началото ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) до високи ($\geq 1,467$ mmol/l).

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

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане, за да бъдат 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 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: антипсихотични средства, диазепини, оксазепини и тиазепини.
АТС код: N05AH03

Фармакодинамични ефекти

Оланзапин е антипсихотично, антимагинно и стабилизиращо настроението средство, 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 M_1 - M_5 ; алфа1-адренергични; и хистаминови $H1$ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показват $5HT$, 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 (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, тест, показателен за антипсихотична активност, в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, ефект, показателен за моторни нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

В проучване 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 еднофотонна емисионна компютърна томография (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 контролирани с плацебо и в две от три контролирани със сравнителен продукт проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличие на положителни, така и на отрицателни симптоми, оланзапин показва статистически значимо подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

В мултинационално, двойносляпо, сравнително проучване върху шизофренията, шизоафективните или подобни нарушения, включващо 1 481 пациента с различна степен свързани с това симптоми на депресия (изходна средна стойност 16,6 по скалата на Montgomery-Asberg за класифициране на депресията), проспективният вторичен изход на промяната на изходния спрямо крайния скор на настроението, показва статистически



подобрение ($p=0,001$) в полза на оланзапин (-6,0) спрямо халоперидол (-3,1).

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди на биполярно разстройство, оланзапин показва 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 показва сравнима с халоперидол ефикасност, изразена чрез дела на пациентите в ремисия на симптомите на мания и на депресия в 6-та и 12-та седмици. 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 профилактиката на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, постигнали ремисия при лечение с оланзапин и последващо рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка за профилактика на рецидиви на биполярно 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 за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, постигнали ремисия при комбинирано лечение с оланзапин и литий и последващо рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал статистически не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичната крайна точка за профилактика на рецидиви на биполярно 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 литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство, съгласно (диагностичните) критерии за синдрома.

Педиатрична популация

Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефикасността при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. По време на лечението с оланзапин юношите наддават значително 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 юношите, отколкото при възрастните. 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 приема на храна. Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

Разпределение

Свързането на оланзапин със серумните протеини е приблизително 93% при диапазон на концентрациите от около 7 до около 1 000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумина и алфа-1 киселия гликопротеин.

Биотрансформация

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



образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния 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 напреднала възраст (65 години 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 напреднала възраст не се отличава от тази при по-младите индивиди. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 години, 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 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 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) намален, в сравнение със здрави 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 пациентите в напреднала 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 при проучване, проведено 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 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 еднократно прилагане) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачите са характерни за мащабни невролептици: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулсии, саливация и наддаването. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg (за мишки) и 175 mg/kg (за



плъхове). Кучетата понасят еднократна доза до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Към клиничните признаци спадат седация, атаксия, тремор, ускорен сърдечен ритъм, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а по-високите дози и до непълна загуба на съзнание.

Токсичност при многократно прилагане

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 понижаване 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 [площ под кривата] 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 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 хора), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при хора). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин, се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

Мутагенност

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

Канцерогенност

Резултатите от изследванията върху мишки и плъхове показват, че оланзапин не е канцерогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кросповидон (тип А)
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Соев лецитин (Е322)
Поливинилов алкохол
Талк



Титанов диоксид (E171)
Ксантанова гума (E415)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни ленти от PA/Al/PVC-алуминий в картонени опаковки по 28, 30, 35, 56 или 70 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

Alvogen IPCo S.ar.l
5, rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-10177

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

07.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

