

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 2,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 71,3 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, двойно изпъкнала, кръгла таблетка с надпис "OL 2.5" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на клиничното 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: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

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

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидив 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 препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. 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. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

Педиатрична популация

Оланзапин не се препоръчва за употреба от деца и юноши под 18-годишна възраст поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност. 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).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

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

доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и е титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

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

Промени в липидите

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

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

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

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

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

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

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които може да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са 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 старческа възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

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

Педиатрична популация

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

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрацията на оланзапин. Било е наблюдавано само леко

до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониториращи.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

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

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

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

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свърхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на теллото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет, често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
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 ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни	Абдоминална	Панкреатит ¹¹	

	антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	дистензия ⁹		
Хепато-билиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи стойности на креатин фосфокиназа ¹¹ Високи стойности	Повишен общ билирубин		

	на гама- глутамилтрансфе- раза ¹¹ Високи стойности на пикочна киселина ¹⁰			
--	--	--	--	--

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

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

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

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

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

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 синдроми.

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

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

⁹ Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹⁰ Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

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

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Педиатрична популация

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

Следната таблица обобщава нежеланите реакции съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата</p>
<p>Хепатобилиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴Наблюдават 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).

¹⁵Промени 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.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение

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

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и подържане на дихателната функция. Да не се използват адреналин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистична активност, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторингът 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: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT_{2A} в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

Клинична ефикасност

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

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при 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 при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на 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 лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увръждане

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

Пушачи

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

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

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

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

Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е била около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско

средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

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

Филмово покритие:

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

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5. Данни за опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/001 – Оланзапин Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия
EU/1/07/427/002 – Оланзапин Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия
EU/1/07/427/038 – Оланзапин Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия
EU/1/07/427/003 – Оланзапин Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия
EU/1/07/427/048 – Оланзапин Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия
EU/1/07/427/058 – Оланзапин Teva – 2,5 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 68,9 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, двойно изпъкнала, кръгла таблетка с надпис "OL 5" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на клиничното 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: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

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

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидив 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 препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. 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. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

Педиатрична популация

Оланзапин не се препоръчва за употреба от деца и юноши под 18-годишна възраст поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност. 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).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

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

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

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и е титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

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

Променни в липидите

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

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

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

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

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

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

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които може да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са 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 старческа възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

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

Педиатрична популация

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

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрацията на оланзапин. Било е наблюдавано само леко

до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

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

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

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

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свръхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на теллото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
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 ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни	Абдоминална	Панкреатит ¹¹	

	антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	дистензия ⁹		
Хепато-билиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи стойности на креатин	Повишен общ билирубин		

	фосфокиназа ¹¹ Високи стойности на гама- глутамилтрансфе- раза ¹¹ Високи стойности на пикочна киселина ¹⁰			
--	---	--	--	--

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹ Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹⁰ Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

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

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Педиатрична популация

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

Следната таблица обобщава нежеланите реакции съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и 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 $< 1/10$).

<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата</p>
<p>Хепатобилиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴Наблюдават 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).

¹⁵Промени 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.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) кардиопулмонарен арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от

порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT_{2A} в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и

отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при 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 при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на 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 лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение, като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от прием на храна.

Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увръждане

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

Пушачи

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

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

Филмово покритие:

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC-алуминий в картонени кутии с 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 70, 70 x 1, 98 или 98 x 1 филмирани таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/004 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия
EU/1/07/427/070 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 28 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/005 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия
EU/1/07/427/071 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 30 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/038 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия
EU/1/07/427/072 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 35 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/006 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 50 таблетки в кутия
EU/1/07/427/073 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 50 x 1 таблетки в кутия

EU/1/07/427/007 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия
EU/1/07/427/074 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 56 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/049 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия
EU/1/07/427/075 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 70 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/059 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия
EU/1/07/427/076 – Оланзапин Teva – 5 mg – филмирани таблетки – 98 x 1 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 7,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 103,3 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, двойно изпъкнала, кръгла таблетка с надпис "OL 7.5" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на клиничното 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: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

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

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидив 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 препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. 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. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

Педиатрична популация

Оланзапин не се препоръчва за употреба от деца и юноши под 18-годишна възраст поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност. 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).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

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

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

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и е титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на телото, 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 лекарства, 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. Телото трябва да се мониторира редовно, напр. в началото на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това.

Променни в липидите

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

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

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

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

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

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

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които може да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са 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 старческа възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

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

Педиатрична популация

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

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрацията на оланзапин. Било е наблюдавано само леко

до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

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

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

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

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свърхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на телглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
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 ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни	Абдоминална	Панкреатит ¹¹	

	антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	дистензия ⁹		
Хепато-билиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи стойности	Повишен общ билирубин		

	на креатин фосфокиназа ¹¹ Високи стойности на гама- глутамилтрансфе- раза ¹¹ Високи стойности на пикочна киселина ¹⁰			
--	---	--	--	--

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹ Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹⁰ Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

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

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Педиатрична популация

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

Следната таблица обобщава нежеланите реакции съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и 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 $< 1/10$).

<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата</p>
<p>Хепатобилиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴Наблюдават 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).

¹⁵Промени 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.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) кардиопулмонарен арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от

порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT_{2A} в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и

отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при 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 при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на 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 лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение, като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от прием на храна.

Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увръждане

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

Пушачи

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

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

Филмово покритие:

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC-алуминий в картонени кутии с 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 56, 56 x 1, 60, 70, 70 x 1, 98 или 98 x 1 филмирани таблетки в кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/008 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия
EU/1/07/427/077 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 28 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/009 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия
EU/1/07/427/078 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 30 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/040 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия
EU/1/07/427/079 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 35 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/010 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/080 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 56 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/068 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 60 таблетки в кутия
EU/1/07/427/050 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия
EU/1/07/427/081 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 70 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/060 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия
EU/1/07/427/082 – Оланзапин Teva – 7,5 mg – филмирани таблетки – 98 x 1 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 137,8 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, двойно изпъкнала, кръгла таблетка с надпис "OL 10" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на клиничното 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: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

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

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидив 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 препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. 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. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

Педиатрична популация

Оланзапин не се препоръчва за употреба от деца и юноши под 18-годишна възраст поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност. 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).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

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

доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и е титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

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

Промени в липидите

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

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

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

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

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

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

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които може да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са 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 старческа възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

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

Педиатрична популация

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

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрацията на оланзапин. Било е наблюдавано само леко

до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

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

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

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

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свърхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на теллото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
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 ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни	Абдоминална	Панкреатит ¹¹	

	антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	дистензия ⁹		
Хепато-билиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи стойности на креатин	Повишен общ билирубин		

	фосфокиназа ¹¹ Високи стойности на гама- глутамилтрансфе- раза ¹¹ Високи стойности на пикочна киселина ¹⁰			
--	---	--	--	--

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹⁰ Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

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

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Педиатрична популация

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

Следната таблица обобщава нежеланите реакции съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и 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 $< 1/10$).

<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата</p>
<p>Хепато-билиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴Наблюдават 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).

¹⁵Промени 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.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) кардиопулмонарен арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от

порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT_{2A} в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и

отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при 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 при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на 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 лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания за ефективност при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение, като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от прием на храна.

Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увръждане

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

Пушачи

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

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

Филмово покритие:

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC- алуминий в картонени кутии от 7, 7 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 70, 70 x 1, 98 или 98 x 1 филмирани таблетки в кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/011 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 7 таблетки в кутия
EU/1/07/427/083 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 7 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/012 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия
EU/1/07/427/084 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 28 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/013 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия
EU/1/07/427/085 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 30 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/041 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/086 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 35 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/014 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 50 таблетки в кутия
EU/1/07/427/087 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 50 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/015 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия
EU/1/07/427/088 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 56 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/069 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 60 таблетки в кутия
EU/1/07/427/051 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия
EU/1/07/427/089 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 70 x 1 таблетки в кутия
EU/1/07/427/061 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия
EU/1/07/427/090 – Оланзапин Teva – 10 mg – филмирани таблетки – 98 x 1 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 15 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 206,7 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на клиничното 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: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

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

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидив 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 препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. 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. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

Педиатрична популация

Оланзапин не се препоръчва за употреба от деца и юноши под 18-годишна възраст поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност. 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).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

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

доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и е титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

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

Промени в липидите

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

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

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

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

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

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

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които може да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са 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 старческа възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

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

Педиатрична популация

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

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрацията на оланзапин. Било е наблюдавано само леко

до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

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

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

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

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свръхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на телглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
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 ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни	Абдоминална	Панкреатит ¹¹	

	антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	дистензия ⁹		
Хепато-билиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи стойности	Повишен общ билирубин		

	на креатин фосфокиназа ¹¹ Високи стойности на гама- глутамилтрансфе- раза ¹¹ Високи стойности на пикочна киселина ¹⁰			
--	---	--	--	--

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

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

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

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

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

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 синдроми.

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

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

⁹ Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹⁰ Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

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

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Педиатрична популация

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

Следната таблица обобщава нежеланите реакции съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и 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 $< 1/10$).

<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата</p>
<p>Хепатобилиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴Наблюдават 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).

¹⁵Промени 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.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) кардиопулмонарен арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от

порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT_{2A} в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и

отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при 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 при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на 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 лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение, като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от прием на храна.

Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увръждане

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

Пушачи

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

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

Филмово покритие:

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Данни за опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/016 – Оланзапин Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия
EU/1/07/427/017 – Оланзапин Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия
EU/1/07/427/042 – Оланзапин Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия
EU/1/07/427/018 – Оланзапин Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 50 таблетки в кутия
EU/1/07/427/019 – Оланзапин Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия
EU/1/07/427/052 – Оланзапин Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия
EU/1/07/427/062 – Оланзапин Teva – 15 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 275,5 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на клиничното 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: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

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

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидив 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 препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. 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. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

Педиатрична популация

Оланзапин не се препоръчва за употреба от деца и юноши под 18-годишна възраст поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност. 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).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

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

доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и е титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

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

Промени в липидите

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

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

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

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

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

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

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които може да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са 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 старческа възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

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

Педиатрична популация

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

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрацията на оланзапин. Било е наблюдавано само леко

до умерено повишаване клирънсът на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониториращи.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

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

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

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

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свръхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на теллото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
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 ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни	Абдоминална	Панкреатит ¹¹	

	антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	дистензия ⁹		
Хепато-билиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи стойности	Повишен общ билирубин		

	на креатин фосфокиназа ¹¹ Високи стойности на гама- глутамилтрансфе- раза ¹¹ Високи стойности на пикочна киселина ¹⁰			
--	---	--	--	--

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

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

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

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

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

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 синдроми.

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

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

⁹ Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹⁰ Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзепин.

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

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Педиатрична популация

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

Следната таблица обобщава нежеланите реакции съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и 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 $< 1/10$).

<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата</p>
<p>Хепатобилиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴Наблюдават 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).

¹⁵Промени 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.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) кардиопулмонарен арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от

порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT_{2A} в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и

отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при 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 при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на 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 лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение, като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от прием на храна.

Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увръждане

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

Пушачи

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетка:

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

Филмово покритие:

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Данни за опаковката

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

Не всички опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/020 – Оланзапин Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 28 таблетки в кутия
EU/1/07/427/021 – Оланзапин Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 30 таблетки в кутия
EU/1/07/427/043 – Оланзапин Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 35 таблетки в кутия
EU/1/07/427/022 – Оланзапин Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 56 таблетки в кутия
EU/1/07/427/053 – Оланзапин Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 70 таблетки в кутия
EU/1/07/427/063 – Оланзапин Teva – 20 mg – филмирани таблетки – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 5 mg таблетки диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка 5 mg таблетка диспергираща се в устата съдържа 47,5 mg лактоза (като монохидрат) 0,2625 mg захароза и 2,25 mg аспартам (E951).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка диспергираща се в устата

Жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с диаметър 8 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: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

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

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидив 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 препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Оланзапин Teva диспергираща се в устата таблетка трябва да се постави в устата, където бързо се диспергира в слюнката така че може лесно да бъде преглътната. Отстраняването на интактна таблетка от устата е трудно. Тъй като таблетката диспергираща се в устата е чуплива, тя трябва да се вземе веднага след отваряне на блистера. Алтернативно, тя може да се диспергира предварително в пълна чаша вода или друга подходяща течност (портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе) непосредствено преди приемане.

Оланзапин под формата на диспергираща се в устата таблетка е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, като притежава подобна скорост и степен на абсорбция. Той има същата дозировка и честота на приложение както оланзапин филмирани таблетки. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. 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. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.

В случаите, когато се налага повишаване на дозата с 2,5 mg трябва да се използват Оланзапин Teva филмирани таблетки.

(Вж. също точка 4.5 и точка 5.2).

Педиатрична популация

Оланзапин не се препоръчва за употреба от деца и юноши под 18-годишна възраст поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност. 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).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба при пациенти с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и е титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е 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 лекарства, 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 на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това.

Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични лекарства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

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

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

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

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които може да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са 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 старческа възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

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

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване,

промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива (вж. точки 4.8 и 5.1).

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа лактоза. Пациенти с рядка наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа захароза. Пациенти с рядка наследствена обремененост за фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониториращи.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

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

обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, високи стойности на гама-глутамилтрансфераза, високи стойности на пикочна киселина и оток.

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

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

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота	
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свръхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на телглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
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 ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни	Абдоминална	Панкреатит ¹¹	

	антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	дистензия ⁹		
Хепато-билиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи стойности	Повишен общ билирубин		

	на креатин фосфокиназа ¹¹ Високи стойности на гама- глутамилтрансфе- раза ¹¹ Високи стойности на пикочна киселина ¹⁰			
--	---	--	--	--

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

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

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

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

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

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 синдроми.

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

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

⁹ Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹⁰ Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹¹ Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзапин.

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Педиатрична популация

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

Следната таблица обобщава нежеланите реакции съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и 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 $< 1/10$).

<p>Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система Много чести: Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения Чести: Сухота в устата</p>
<p>Хепатобилиарни нарушения Много чести: Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴Наблюдават 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).

¹⁵Промени 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.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) кардиопулмонарен арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от

порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини.
АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT_{2A} в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и

отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при 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 при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на 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 лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

Контролираните данни за ефективност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Оланзапин таблетка диспергираща се в устата е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, с подобна скорост и степен на абсорбция. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

Абсорбция

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

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увръждане

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

Пушачи

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Аспартам (E951)
Магнезиев стеарат
Кросповидон тип В
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Лимонов аромат [ароматичен препарат(и), малтодекстрин, захароза, гума арабика (E414), глицерил триацетат (E1518) и алфа-токоферол (E307)]

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина място.

6.5 Данни за опаковката

ОРА-Al-PVC/Al блистери в картонени кутии с 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 таблетки, диспергиращи се в устата в опаковка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/023 – Оланзапин Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/024 – Оланзапин Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/044 – Оланзапин Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/025 – Оланзапин Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 50 таблетки в кутия

EU/1/07/427/026 – Оланзапин Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/054 – Оланзапин Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/064 – Оланзапин Teva – 5 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка диспергираща се в устата от 10 mg съдържа 10 mg оланзапин (*olanzapine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка диспергираща се в устата съдържа 95,0 mg лактоза (като монохидрат), 0,525 mg захароза и 4,5 mg аспартам (E951).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Таблетка диспергираща се в устата

Жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с диаметър 10 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: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

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

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидив 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 препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Оланзапин Teva диспергираща се в устата таблетка трябва да се постави в устата, където бързо се диспергира в слюнката така че може лесно да бъде преглътната. Отстраняването на интактна таблетка от устата е трудно. Тъй като таблетката диспергираща се в устата е чуплива, тя трябва да се вземе веднага след отваряне на блистера. Алтернативно, тя може да се диспергира предварително в пълна чаша вода или друга подходяща течност (портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе) непосредствено преди приемане.

Оланзапин под формата на диспергираща се в устата таблетка е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, като притежава подобна скорост и степен на абсорбция. Той има същата дозировка и честота на приложение както оланзапин филмирани таблетки. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. 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. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.

В случаите, когато се налага повишаване на дозата с 2,5 mg трябва да се използват Оланзапин Teva филмирани таблетки.

(Вж. също точка 4.5 и точка 5.2).

Педиатрична популация

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба при пациенти с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и е титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е 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 лекарства, 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 на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това.

Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични лекарства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

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

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

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

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които може да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са 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 старческа възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

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

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване,

промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива (вж. точки 4.8 и 5.1).

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа лактоза. Пациенти с рядка наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа захароза. Пациенти с рядка наследствена обремененост за фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониториращи.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

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

обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, високи стойности на гама-глутамилтрансфераза, високи стойности на пикочна киселина и оток.

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

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

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свърхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на теллото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
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 ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни	Абдоминална	Панкреатит ¹¹	

	антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	дистензия ⁹		
Хепато-билиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи стойности на креатин	Повишен общ билирубин		

	фосфокиназа ¹¹ Високи стойности на гама- глутамилтрансфе- раза ¹¹ Високи стойности на пикочна киселина ¹⁰			
--	---	--	--	--

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹ Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹⁰ Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹¹ Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзапин.

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Педиатрична популация

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

Следната таблица обобщава нежеланите реакции съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и 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 $< 1/10$).

<p>Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система Много чести: Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения Чести: Сухота в устата</p>
<p>Хепатобилиарни нарушения Много чести: Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴Наблюдават 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).

¹⁵Промени 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.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) кардиопулмонарен арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от

порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини.
АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT_{2A} в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и

отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при 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 при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на 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 лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Оланзапин таблетка диспергираща се в устата е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, с подобна скорост и степен на абсорбция. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

Абсорбция

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

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увръждане

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

Пушачи

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Аспартам (E951)
Магнезиев стеарат
Кросповидон тип В
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Лимонов аромат [ароматичен препарат(и), малтодекстрин, захароза, гума арабика (E414), глицерил триацетат (E1518) и алфа-токоферол (E307)]

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина място.

6.5 Данни за опаковката

ОРА-Al-PVC/Al блистери в картонени кутии с 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 таблетки, диспергиращи се в устата в опаковка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/027 – Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/028 – Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/045 – Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/029 – Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 50 таблетки в кутия

EU/1/07/427/030 – Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/055 – Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/065 – Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 15 mg таблетки диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка диспергираща се в устата от 15 mg съдържа 15 mg оланзапин (*olanzapine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка 15 mg таблетка диспергираща се в устата съдържа 142,5 mg лактоза (като монохидрат), 0,7875 mg захароза и 6.75 mg аспартам (E951).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка диспергираща се в устата

Жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с диаметър 11 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: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

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

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидив 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 препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Оланзапин Teva диспергираща се в устата таблетка трябва да се постави в устата, където бързо се диспергира в слюнката така че може лесно да бъде преглътната. Отстраняването на интактна таблетка от устата е трудно. Тъй като таблетката диспергираща се в устата е чуплива, тя трябва да се вземе веднага след отваряне на блистера. Алтернативно, тя може да се диспергира предварително в пълна чаша вода или друга подходяща течност (портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе) непосредствено преди приемане.

Оланзапин под формата на диспергираща се в устата таблетка е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, като притежава подобна скорост и степен на абсорбция. Той има същата дозировка и честота на приложение както оланзапин филмирани таблетки. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. 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. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.

В случаите, когато се налага повишаване на дозата с 2,5 mg трябва да се използват Оланзапин Teva филмирани таблетки.

(Вж. също точка 4.5 и точка 5.2).

Педиатрична популация

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба при пациенти с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и е титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е 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 лекарства, 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 на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това.

Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични лекарства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

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

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

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

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които може да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са 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 старческа възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

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

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване,

промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива (вж. точки 4.8 и 5.1).

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа лактоза. Пациенти с рядка наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа захароза. Пациенти с рядка наследствена обремененост за фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониториращи.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до появяване на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени ако 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) съобщаваните нежелани реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични проучвания са били сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4),

обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, високи стойности на гама-глутамилтрансфераза, високи стойности на пикочна киселина и оток.

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

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

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свръхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на телгто ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
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 ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни	Абдоминална	Панкреатит ¹¹	

	антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	дистензия ⁹		
Хепато-билиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи стойности	Повишен общ билирубин		

	на креатин фосфокиназа ¹¹ Високи стойности на гама- глутамилтрансфе- раза ¹¹ Високи стойности на пикочна киселина ¹⁰			
--	---	--	--	--

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

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

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

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

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

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 синдроми.

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

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

⁹ Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹⁰ Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹¹ Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзапин.

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Педиатрична популация

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

Следната таблица обобщава нежеланите реакции съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и 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 $< 1/10$).

<p>Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система Много чести: Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения Чести: Сухота в устата</p>
<p>Хепатобилиарни нарушения Много чести: Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴Наблюдават 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).

¹⁵Промени 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.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) кардиопулмонарен арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от

порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини.
АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT_{2A} в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и

отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при 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 при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на 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 лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Оланзапин таблетка диспергираща се в устата е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, с подобна скорост и степен на абсорбция. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

Абсорбция

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

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увръждане

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

Пушачи

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Аспартам (E951)
Магнезиев стеарат
Кросповидон тип В
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Лимонов аромат [ароматичен препарат(и), малтодекстрин, захароза, гума арабика (E414), глицерил триацетат (E1518) и алфа-токоферол (E307)]

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от светлина място.

6.5 Данни за опаковката

ОРА-Al-PVC/Al блистери в картонени кутии с 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 таблетки, диспергиращи се в устата в опаковка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/031 – Оланзапин Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/032 – Оланзапин Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/046 – Оланзапин Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/033 – Оланзапин Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 50 таблетки в кутия

EU/1/07/427/034 – Оланзапин Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/056 – Оланзапин Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/066 – Оланзапин Teva – 15 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка диспергираща се в устата от 20 mg съдържа 20 mg оланзапин (*olanzapine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка диспергираща се в устата съдържа 190,0 mg лактоза (като монохидрат), 1,05 mg захароза и 9,0 mg аспартам (E951).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка диспергираща се в устата

Жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с диаметър 12 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: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

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

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидив 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 препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема независимо от храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При прекратяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Оланзапин Teva диспергираща се в устата таблетка трябва да се постави в устата, където бързо се диспергира в слюнката така че може лесно да бъде преглътната. Отстраняването на интактна таблетка от устата е трудно. Тъй като таблетката диспергираща се в устата е чуплива, тя трябва да се вземе веднага след отваряне на блистера. Алтернативно, тя може да се диспергира предварително в пълна чаша вода или друга подходяща течност (портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе) непосредствено преди приемане.

Оланзапин под формата на диспергираща се в устата таблетка е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, като притежава подобна скорост и степен на абсорбция. Той има същата дозировка и честота на приложение както оланзапин филмирани таблетки. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при непушачи, спрямо тези при пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. 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. Повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно при тези пациенти.

В случаите, когато се налага повишаване на дозата с 2,5 mg трябва да се използват Оланзапин Teva филмирани таблетки.

(Вж. също точка 4.5 и точка 5.2).

Педиатрична популация

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба при пациенти с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения поради увеличаване на смъртността и рискът от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти на лечение с оланзапин в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови 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) и оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и е титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

има неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително и на оланзапин трябва да бъде прекратен.

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е 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 лекарства, 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 на лечението, на 4-та, 8-ма и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и четири пъти годишно след това.

Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични лекарства, включително оланзапин, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, напр. при започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението с оланзапин и на всеки 5 години след това.

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

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

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

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

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които може да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са 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 старческа възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

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

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително напълняване,

промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива (вж. точки 4.8 и 5.1).

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа лактоза. Пациенти с рядка наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа захароза. Пациенти с рядка наследствена обремененост за фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Оланзапин Teva таблетка диспергираща се в устата съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониториращи.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

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

обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, високи стойности на гама-глутамилтрансфераза, високи стойности на пикочна киселина и оток.

Таблично изброяване на нежеланите лекарствени реакции

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

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свръхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на телглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или усложнение на диабет често свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
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 ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни	Абдоминална	Панкреатит ¹¹	

	антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	дистензия ⁹		
Хепато-билиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Незадържане на урина, задържане на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи стойности	Повишен общ билирубин		

	на креатин фосфокиназа ¹¹ Високи стойности на гама- глутамилтрансфе- раза ¹¹ Високи стойности на пикочна киселина ¹⁰			
--	---	--	--	--

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

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

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

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

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

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 синдроми.

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

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

⁹ Нежелано събитие, идентифицирано от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹⁰ Оценено от измерените стойности от клиничните изследвания в интегрираната база-данни на Оланзапин.

¹¹ Нежелано събитие, идентифицирано от спонтанни пост-маркетингови доклади с честота, определена, чрез използване на интегрираната база-данни на Оланзапин.

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

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Педиатрична популация

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

Следната таблица обобщава нежеланите реакции съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само в краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и 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 $< 1/10$).

<p>Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система Много чести: Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения Чести: Сухота в устата</p>
<p>Хепатобилиарни нарушения Много чести: Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴Наблюдават 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).

¹⁵Промени 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.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) кардиопулмонарен арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от

порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини.
АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α_1 адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни е показало 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин е показал по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания са показали, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на “анксиолитичен” тест.

В проучвания с Позитрон-Емисионна Томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) е показал по-голямо свързване с 5HT_{2A} в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез Единична Фотон-Емисионна Компютърна Томография (SPECT) при пациенти с шизофрения е показало, че при пациенти чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациенти, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

Клинична ефикасност

В две от две плацебо контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни така и

отрицателни симптоми, оланзапин е показал статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при 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 при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал не по-голямо превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на 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 лечение с литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполярното разстройство съгласно критериите за синдрома.

Педиатрична популация

Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Оланзапин таблетка диспергираща се в устата е биоеквивалентен на оланзапин филмирани таблетки, с подобна скорост и степен на абсорбция. Оланзапин таблетки диспергиращи се в устата може да бъде използван като алтернатива на оланзапин филмирани таблетки.

Абсорбция

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

Разпределение

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е около 93% при концентрации в диапазона от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увръждане

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

Пушачи

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Аспартам (E951)
Магнезиев стеарат
Кросповидон тип В
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Лимонов аромат [ароматичен препарат(и), малтодекстрин, захароза, гума арабика (E414), глицерил триацетат (E1518) и алфа-токоферол (E307)]

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от светлина място.

6.5 Данни за опаковката

ОРА-АI-PVC/AI блистери в картонени кутии с 28, 30, 35, 56, 70 или 98 таблетки, диспергиращи се в устата в опаковка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/035 – Оланзапин Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 28 таблетки в кутия

EU/1/07/427/036 – Оланзапин Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 30 таблетки в кутия

EU/1/07/427/047 – Оланзапин Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 35 таблетки в кутия

EU/1/07/427/037 – Оланзапин Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 56 таблетки в кутия

EU/1/07/427/057 – Оланзапин Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 70 таблетки в кутия

EU/1/07/427/067 – Оланзапин Teva – 20 mg – таблетки диспергиращи се в устата – 98 таблетки в кутия

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

Дата на първо разрешаване: 12/12/2007

Дата на първо подновяване: 12/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партиди:

Teva Pharmaceutical Works Co. Ltd
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Унгария

TEVA PHARMA S.L.U.
Poligono Industrial Malpica, с/С, no. 4,
50.016 Zaragoza,
Испания

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park,
Eastbourne, East Sussex, BN22 9AG
Обединено кралство

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3,
89143 Blaubeuren,
Германия

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,
Нидерландия

Отпечатаната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаване на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Към момента на издаване на разрешението за употреба не се изисква подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт. Притежателят на разрешението за употреба, обаче, трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт, ако продуктът е включен в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Неприложимо.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><56><70><98> ОЛАНЗАПИН TEVA 2,5 mg
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 2,5 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа: 2,5 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

<28><30><35><56><70><98> филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/001
EU/1/07/427/002
EU/1/07/427/003
EU/1/07/427/038
EU/1/07/427/048
EU/1/07/427/058

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Оланзапин Teva 2,5 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

**ОЛАНЗАПИН TEVA 2,5 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 2,5 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><28 x 1><30><30 x 1><35><35 x 1><50><50 x 1><56><56 x 1><70><70 x 1><98><98 x 1> ОЛАНЗАПИН ТЕВА 5 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 5 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа: 5 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

<28><28 x 1><30><30 x 1><35><35 x 1><50><50 x 1><56><56 x 1><70><70 x 1><98><98 x 1>
филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/004
EU/1/07/427/005
EU/1/07/427/006
EU/1/07/427/007
EU/1/07/427/039
EU/1/07/427/049
EU/1/07/427/059
EU/1/07/427/070
EU/1/07/427/071
EU/1/07/427/072
EU/1/07/427/073
EU/1/07/427/074
EU/1/07/427/075
EU/1/07/427/076

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Оланзапин Teva 5 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

**ОЛАНЗАПИН TEVA 5 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 5 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><28 x 1><30><30 x 1><35><35 x 1><56><56 x 1><60><70><70 x 1><98><98 x 1> ОЛАНЗАПИН TEVA 7,5 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 7,5 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа: 7,5 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

<28><28 x 1><30><30 x 1><35><35 x 1><56><56 x 1><60><70><70 x 1><98><98 x 1>
филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/008
EU/1/07/427/009
EU/1/07/427/010
EU/1/07/427/040
EU/1/07/427/050
EU/1/07/427/060
EU/1/07/427/068
EU/1/07/427/077
EU/1/07/427/078
EU/1/07/427/079
EU/1/07/427/080
EU/1/07/427/081
EU/1/07/427/082

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Оланзапин Teva 7,5 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

РС

SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ОЛАНЗАПИН TEVA 7,5 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 7,5 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ <7><7 x 1><28><28 x 1><30><30 x 1><35><35 x 1><50><50 x 1><60><56><56 x 1><70><70 x 1><98><98 x 1> ОЛАНЗАПИН TEVA 10 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 10 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа: 10 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

<7><7 x 1><28><28 x 1><30><30 x 1><35><35 x 1><50><50 x 1><56><56 x 1><60><70><70 x 1><98><98 x 1> филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/011
EU/1/07/427/012
EU/1/07/427/013
EU/1/07/427/014
EU/1/07/427/015
EU/1/07/427/041
EU/1/07/427/051
EU/1/07/427/061
EU/1/07/427/069
EU/1/07/427/083
EU/1/07/427/084
EU/1/07/427/085
EU/1/07/427/086
EU/1/07/427/087
EU/1/07/427/088
EU/1/07/427/089
EU/1/07/427/090

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Оланзапин Teva 10 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

**ОЛАНЗАПИН TEVA 10 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 10 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><50><56><70><98> ОЛАНЗАПИН TEVA 15 mg
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 15 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа: 15 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

<28><30><35><50><56><70><98> филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/016
EU/1/07/427/017
EU/1/07/427/018
EU/1/07/427/019
EU/1/07/427/042
EU/1/07/427/052
EU/1/07/427/062

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Оланзапин Teva 15 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

**ОЛАНЗАПИН TEVA 15 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 15 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><56><70><98> ОЛАНЗАПИН TEVA 20 mg
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 20 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа: 20 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

<28><30><35><56><70><98> филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА.**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/020
EU/1/07/427/021
EU/1/07/427/022
EU/1/07/427/043
EU/1/07/427/053
EU/1/07/427/063

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Оланзапин Teva 20 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

**ОЛАНЗАПИН TEVA 20 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: НАДПИС ВЪРХУ
БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 20 mg филмирани таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><50><56><70><98> ОЛАНЗАПИН TEVA 5 mg
ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 5 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа: 5 mg оланзапин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза, захароза и аспартам (E951). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

<28><30><35><50><56><70><98> таблетки диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от светлина място.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/023
EU/1/07/427/024
EU/1/07/427/025
EU/1/07/427/026
EU/1/07/427/044
EU/1/07/427/054
EU/1/07/427/064

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Оланзапин Teva 5 mg таблетки диспергиращи се в устата

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

**ОЛАНЗАПИН TEVA 5 mg ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС
ВЪРХУ БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 5 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><50><56><70><98> ОЛАНЗАПИН TEVA 10 mg
ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа: 10 mg оланзапин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза, захароза и аспартам (E951). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

<28><30><35><50><56><70><98> таблетки диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от светлина място.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/027
EU/1/07/427/028
EU/1/07/427/029
EU/1/07/427/030
EU/1/07/427/045
EU/1/07/427/055
EU/1/07/427/065

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ОЛАНЗАПИН TEVA 10 mg ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС
ВЪРХУ БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><50><56><70><98> ОЛАНЗАПИН TEVA 15 mg
ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 15 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа: 15 mg оланзапин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза, захароза и аспартам (E951). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

<28><30><35><50><56><70><98> таблетки диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от светлина място.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/031
EU/1/07/427/032
EU/1/07/427/033
EU/1/07/427/034
EU/1/07/427/046
EU/1/07/427/056
EU/1/07/427/066

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Оланзапин Teva 15 mg таблетки диспергиращи се в устата

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ОЛАНЗАПИН TEVA 15 mg ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС
ВЪРХУ БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 15 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ <28><30><35><56><70><98> ОЛАНЗАПИН TEVA 20 mg
ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа: 20 mg оланзапин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза, захароза и аспартам (E951). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

<28><30><35><56><70><98> таблетки диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригинална опаковка, на защитено от светлина място.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/427/035
EU/1/07/427/036
EU/1/07/427/037
EU/1/07/427/047
EU/1/07/427/057
EU/1/07/427/067

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Оланзапин Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ОЛАНЗАПИН TEVA 20 mg ТАБЛЕТКИ ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС
ВЪРХУ БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Оланзапин Teva 2,5 mg филмирани таблетки
Оланзапин Teva 5 mg филмирани таблетки
Оланзапин Teva 7,5 mg филмирани таблетки
Оланзапин Teva 10 mg филмирани таблетки
Оланзапин Teva 15 mg филмирани таблетки
Оланзапин Teva 20 mg филмирани таблетки
Оланзапин (Olanzapine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като съдържа Важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Оланзапин Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Оланзапин Teva
3. Как да приемате Оланзапин Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Оланзапин Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Оланзапин Teva и за какво се използва

Оланзапин Teva съдържа активното вещество оланзапин. Оланзапин Teva принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици и се използва за лечение на следните състояния:

- Шизофрения, заболяване, при които са налице симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи обекти, налудни мисли, необичайна подозрителност и затваряне в себе си. Хората с това заболяване може също да се чувстват потиснати, тревожни или напрегнати.
- Умерени до тежки манийни епизоди, състояние със симптоми на вълнение или еуфория.

Установено е, че Оланзапин Teva предотвратява повторната поява на тези симптоми при пациенти с биполарно разстройство, чийто маниен епизод се е повлиял от лечението с оланзапин.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Оланзапин Teva

Не приемайте Оланзапин Teva

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към оланзапин или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Алергичната реакция може да се разпознае по наличието на обрив, сърбеж, оток на лицето, подуване на устните или недостиг на въздух. Ако това се случи с Вас, обърнете се към Вашия лекар.
- ако някога Ви е поставена диагноза за проблеми с очите, като например някои видове глаукома (повишено налягане в окото).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Оланзапин Тева.

- Употребата на Оланзапин Тева при пациенти в старческа възраст с деменция не се препоръчва, тъй като може да има сериозни нежелани ефекти.
- Лекарства от този тип може да предизвикат необичайни движения предимно в областта на лицето или езика. Ако това се случи след като сте приели Оланзапин Тева, кажете на Вашия лекар.
- Много рядко лекарства от този тип може да предизвикат комбинация от температура, учестено дишане, потене, скованост на мускулите и сънливост или безсъние. Ако това се случи, незабавно потърсете Вашия лекар.
- При пациенти, които приемат Оланзапин Тева е наблюдавано повишаване на телесното тегло. Вие и Вашият лекар трябва редовно да контролирате телесното тегло. Имайте предвид насочване към лекар-диетолог или помощ с план за диета, ако е необходимо.
- При пациенти, които приемат Оланзапин Тева са наблюдавани високи нива на кръвната захар и мастите (триглицериди и холестерол). Вашият лекар трябва да провежда кръвни изследвания, за да контролира нивото на кръвна захар и мазнините преди да започнете да приемате Оланзапин Тева и редовно по време на лечението.
- Информирайте Вашия лекар, ако Вие или някой от семейството Ви има анамнеза за кръвни съсиреци, тъй като лекарства като тези са причина за образуването на кръвни съсиреци.

Ако страдате от някое от изброените по-долу заболявания, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо:

- инсулт или “мини” инсулт (временни признаци на инсулт)
- болест на Паркинсон
- проблеми с простатата
- чревна непроходимост (паралитичен илеус)
- чернодробно или бъбречно заболяване
- заболявания на кръвта
- сърдечно заболяване
- диабет
- припадъци
- Ако знаете, че може да имате загуба на соли в резултат на продължителна тежка диария и повръщане или употреба на диуретици (отводняващи таблетки)

Ако страдате от деменция, Вие или човекът, който се грижи за Вас/Ваш роднина трябва да информира Вашия лекар, ако някога сте имали инсулт или “мини” инсулт.

Като рутинна предпазна мярка, ако сте на възраст над 65 г., Вашето кръвно налягане трябва да се наблюдава от Вашия лекар.

Деца и юноши

Оланзапин Тева не е предназначен за употреба при пациенти под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Оланзапин Тева

Приемайте други лекарства по време на лечението с Оланзапин Тева само ако Вашият лекар Ви е казал, че това е възможно. Вие може да почувствате сънливост, ако приемате Оланзапин Тева в комбинация с антидепресанти или лекарства за лечение на тревожност, или такива подпомагащи съня (транквилизатори).

Кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Непременно кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства за лечение на болестта на Паркинсон
- карбамазепин (antiepileптик и стабилизатор на настроението), флувоксамин (антидепресант) или ципрофлоксацин (антибиотик) – може да е необходима промяна на дозата на Оланзапин Тева.

Оланзапин Тева с алкохол

Не консумирайте алкохол по време на лечението с Оланзапин Тева, тъй като заедно с алкохол може да доведе до появата на сънливост.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, мислите че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите, тъй като малки количества от Оланзапин Тева може да преминат в кърмата.

Следните симптоми може да се наблюдават при новородени, чиито майки са използвали Оланзапин Тева през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост и/или мускулна слабост, сънливост, тревожност, дихателни проблеми и трудност при хранене. Ако Вашето бебе развие някои от тези симптоми, може да е необходимо да се свържете с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Има риск от поява на сънливост по време на прием на Оланзапин Тева. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с никаква апаратура или машини. Уведомете Вашия лекар.

Оланзапин Тева съдържа лактоза

Ако Вашият лекар ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да вземете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Оланзапин Тева

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки Оланзапин Тева да приемате и колко дълго да ги приемате. Дневната доза на Оланзапин Тева е между 5 mg и 20 mg. Консултирайте се с Вашия лекар, ако симптомите Ви се възобновят, но не спирайте приема на Оланзапин Тева, докато Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Вие трябва да приемате Оланзапин Teva веднъж дневно, следвайки препоръките на Вашия лекар. Опитвайте се да вземате таблетките по едно и също време всеки ден. Приемът на таблетките не зависи от приема на храна. Оланзапин Teva филмирани таблетки са предназначени за перорално приложение. Вие трябва да глътнете таблетките Оланзапин Teva цели с вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза Оланзапин Teva

При пациенти приели повече от необходимото количество Оланзапин Teva се наблюдават следните симптоми: учестена сърдечна дейност, възбуда/агресивност, проблеми с говора, необичайни движения (особено на лицето или езика) и различна степен на нарушение на съзнанието. Други симптоми може да бъдат: внезапна обърканост, припадък (епилепсия), кома, комбинация от треска, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост, забавяне на сърдечната честота, аспирация, повишено или понижено кръвно налягане, нарушен сърдечен ритъм. Веднага потърсете Вашия лекар или направо отидете в най-близкото болнично заведение, ако получите който и да е от гореописаните симптоми. Покажете на лекаря опаковката на Вашите таблетки.

Ако сте пропуснали да приемете Оланзапин Teva

Вземете таблетките веднага щом си спомните. Не приемайте две дози в един ден.

Ако сте спрели да приемате Оланзапин Teva

Не спирайте да приемате Вашите таблетки само защото сте се почувствали по-добре. Важно е да продължите да приемате Оланзапин Teva толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар.

Ако Вие внезапно спрете да приемате Оланзапин Teva, може да се наблюдават симптоми като изпотяване, неспособност да се спи, тремор, тревожност или гадене и повръщане. Вашият лекар може да Ви предложи да намалите дозата постепенно, преди да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да доведе до поява на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се обадете на Вашия лекар, ако имате:

- необичайни движения (честа нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 10 човека), предимно на лицето или езика;
- поява на съсиреци във вените (нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 100 човека), особено на краката (симптомите включват оток, болка и зачервяване на крака), които може да се придвижат в кръвоносните съдове до белите дробове, причинявайки болка в гърдите и затруднено дишане. Ако забележите който и да е от тези симптоми, веднага потърсете лекарска помощ;
- комбинация от повишена температура, учестено дишане, изпотяване, схващане на мускулите и сънливост (оценка на честотата на тази нежелана реакция не може да бъде направена от наличните данни).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека) включват наддаване на тегло, безсъние и повишени нива на пролактин в кръвта. В ранните етапи от лечението някои хора може да се чувстват замаяни или слаби (със забавена сърдечна честота),

особено когато се изправят от легнала или седнала позиция. Това обикновено отминава от само себе си, но ако продължава, информирайте Вашия лекар.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) включват промени в нивата на някои кръвни клетки, мазнини в кръвообращението и в началото на лечението временно увеличаване на чернодробните ензими; повишения в нивата на захарта в кръвта и урината; повишени нива на пикочна киселина и креатин фосфокиназа в кръвта; засилено чувство на глад; замаяност; безпокойство; тремор; необичайни движения (дискинезия); запек; сухота в устата; обрив; загуба на сила; прекомерна уморемост; задържане на вода, водещо до отичане на ръцете, глезените или стъпалата; температура; ставни болки и сексуални нарушения като намалено сексуално желание при мъже и жени или еректилна дисфункция при мъжете.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) включват свръхчувствителност (напр. подуване на устата и гърлото, парене, обрив); диабет или влошено състояние при диабет, временно свързано с кетоацидоза (епилепсия); мускулна скованост или спазми (включително движения на очите); синдром на неспокойните крака; проблеми с говора; бавен сърдечен пулс; чувствителност към слънчева светлина; кървене от носа; стомашна дистензия; загуба на паметта или разсеяност; незадържане на урина; невъзможност за уриниране; косопад; отсъствие или намаляване на менструацията и промени в гърдите при мъже и жени, като необичайно отделяне на мляко или необичайно нарастване.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека) включват понижаване на нормалната телесна температура; нарушения на сърдечния ритъм; внезапна необяснима смърт; възпаление на задстомашната жлеза, причиняващо силна коремна болка, температура и неразположение; чернодробно заболяване, проявяващо се като пожълтяване на кожата и на бялата част на очите; мускулно заболяване, проявяващо се като необясними болки и страдания и продължителна и/или болезнена ерекция.

Много редките нежелани реакции включват тежки алергични реакции, например лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). DRESS се проявява първоначално като грипopodobни симптоми с лицев обрив, последван от разрастване на обрива, висока температура, подуване на лимфните възли, повишени нива на чернодробните ензими, установени при кръвни тестове, и повишаване на броя на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия).

Докато приемат оланзапин, пациентите в старческа възраст с деменция може да получат инсулт, пневмония, незадържане на урината, падания, силна уморемост, зрителни халюцинации, покачване на температурата, зачервяване на кожата и да имат проблеми с походката. В тази специфична група пациенти има съобщения и за няколко случая с фатален изход.

При пациенти с болестта на Паркинсон, Оланзапин Teva може да доведе до влошаване на симптомите.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Когато съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Оланзапин Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Оланзапин Teva

- Активното вещество е оланзапин.
Всяка Оланзапин Teva 2,5 mg филмирана таблетка съдържа 2,5 mg от активното вещество.
Всяка Оланзапин Teva 5 mg филмирана таблетка съдържа 5 mg от активното вещество.
Всяка Оланзапин Teva 7,5 mg филмирана таблетка съдържа 7,5 mg от активното вещество.
Всяка Оланзапин Teva 10 mg филмирана таблетка съдържа 10 mg от активното вещество.
Всяка Оланзапин Teva 15 mg филмирана таблетка съдържа 15 mg от активното вещество.
Всяка Оланзапин Teva 20 mg филмирана таблетка съдържа 20 mg от активното вещество.
- Другите съставки са: (ядро на таблетката) лактоза монохидрат, хидроксипропилцелулоза, кросповидон (тип А), силициев диоксид колоиден, безводен, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат, (таблетна обвивка) хипромелоза, полидекстроза, глицерол триацетат, макрогол 8000, титанов диоксид (E171).
- В допълнение таблетките с количество на активното вещество 15 mg съдържат индигокармин (E132) и тези с количество на активното вещество 20 mg съдържат железен оксид, червен (E172).

Как изглежда Оланзапин Teva и какво съдържа опаковката

Оланзапин Teva 2,5 mg филмирана таблетка е бяла, двойно изпъкнала, кръгла таблетка с надпис "OL 2.5" от едната страна.

Оланзапин Teva 5 mg филмирана таблетка е бяла, двойно изпъкнала, кръгла таблетка с надпис "OL 5" от едната страна.

Оланзапин Teva 7,5 mg филмирана таблетка е бяла, двойно изпъкнала, кръгла таблетка с надпис "OL 7.5" от едната страна.

Оланзапин Teva 10 mg филмирана таблетка бяла, двойно изпъкнала, кръгла таблетка с надпис "OL 10" от едната страна.

Оланзапин Teva 15 mg филмирана таблетка е светлосиня, двойно изпъкнала, овална таблетка с надпис "OL 15" от едната страна.

Оланзапин Teva 20 mg филмирана таблетка е розова, двойно изпъкнала, овална таблетка с надпис "OL 20" от едната страна.

Оланзапин Teva 2,5 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 56, 70 или 98 филмирани таблетки.

Оланзапин Teva 5 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 70, 70 x 1, 98 или 98 x 1 филмирани таблетки.

Оланзапин Teva 7,5 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 56, 56 x 1, 60, 70, 70 x 1, 98 или 98 x 1 филмирани таблетки.

Оланзапин Teva 10 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 7, 7 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 70, 70 x 1, 98 или 98 x 1 филмирани таблетки.

Оланзапин Teva 15 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 филмирани таблетки.

Оланзапин Teva 20 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 56, 70 или 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

Производител

Teva Pharmaceutical Works, Pallagi út 13, 4042 Debrecen, Унгария

TEVA UK Ltd, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex, BN22 9AG, Обединено кралство

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Telephone: (32) 38.20.73.73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Telephone: +370 5 266 02 03

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Telephone: (32) 38.20.73.73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Telephone: +(420) 251 00 7111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (36) 1 288 6400

Danmark

GxMed Nordic Ivs
Tlf: +45 39 77 50 13

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 40 208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti
esindus UAB Sicor Biotech Eesti filial
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Sweden AB
Telephone: (46) 42 12 11 00

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 (0)1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Telephone: +(34) 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Telephone: +(48) 22 345 93 00

France

Teva Santé
Telephone: (33) 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Telephone: +351 214 76 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel:+ 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Telephone: +353 (0) 51 321 740

Ísland

Teva UK Limited
Telephone: (44) 1323 501 111

Italia

Teva Italia S.r.l.
Telephone: (39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Telephone: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Telephone: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Telephone: (46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Дата на одобрение на листовката {MM/TTTT}

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

Листовка: информация за потребителя

Оланзапин Teva 5 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин Teva 10 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин Teva 15 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата
Оланзапин (Olanzapine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като съдържа Важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Оланзапин Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Оланзапин Teva
3. Как да приемате Оланзапин Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Оланзапин Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Оланзапин Teva и за какво се използва

Оланзапин Teva съдържа активното вещество оланзапин. Оланзапин Teva принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици и се използва за лечение на следните състояния:

- Шизофрения, заболяване, при които са налице симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи обекти, налудни мисли, необичайна подозрителност и затваряне в себе си. Хората с това заболяване може също да се чувстват потиснати, тревожни или напрегнати.
- Умерени до тежки манийни епизоди, състояние със симптоми на вълнение или еуфория.

Установено е, че Оланзапин Teva предотвратява повторната поява на тези симптоми при пациенти с биполарно разстройство, чийто маниен епизод се е повлиял от лечението с оланзапин.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Оланзапин Teva

Не приемайте Оланзапин Teva

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към оланзапин или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Алергичната реакция може да се разпознае по наличието на обрив, сърбеж, оток на лицето, подуване на устните или недостиг на въздух. Ако това се случи с Вас, обърнете се към Вашия лекар.
- ако Ви е поставена диагноза проблеми с очите, като някои форми на глаукома (повишено налягане в очите).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Оланзапин Teva.

- Употребата на Оланзапин Teva при пациенти в старческа възраст с деменция не се препоръчва, тъй като може да има сериозни нежелани ефекти.
- Лекарства от този тип може да предизвикат необичайни движения, предимно в областта на лицето и езика. Ако това се случи след като сте приели Оланзапин Teva, кажете на Вашия лекар.
- Много рядко лекарства от този тип може да предизвикат комбинация от температура, учестено дишане, потене, скованост на мускулите и сънливост или безсъние. Ако това се случи, незабавно потърсете Вашия лекар.
- При пациенти, които приемат Оланзапин Teva е наблюдавано повишаване на телесното тегло. Вие и Вашият лекар трябва редовно да контролирате телесното тегло. Имайте предвид насочване към лекар-диетолог или помощ с план за диета, ако е необходимо.
- При пациенти, които приемат Оланзапин Teva са наблюдавани високи нива на кръвната захар и мастите (триглицериди и холестерол). Вашият лекар трябва да провежда кръвни изследвания, за да контролира нивото на кръвна захар и мазнините преди да започнете да приемате Оланзапин Teva и редовно по време на лечението.
- Информирайте Вашия лекар, ако Вие или някой от семейството Ви има анамнеза за кръвни съсиреци, тъй като лекарства като тези са причина за образуването на кръвни съсиреци.

Ако страдате от някое от изброените по-долу заболявания, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо:

- инсулт или “мини” инсулт (временни признаци на инсулт)
- болест на Паркинсон
- проблеми с простатата
- чревна непроходимост (паралитичен илеус)
- чернодробно или бъбречно заболяване
- заболявания на кръвта
- сърдечно заболяване
- диабет
- припадъци
- Ако знаете, че може да имате загуба на соли в резултат на продължителна тежка диария и повръщане или употреба на диуретици (отводняващи таблетки)

Ако страдате от деменция, Вие или човекът, който се грижи за Вас/Ваш роднина трябва да информира Вашия лекар, ако някога сте имали инсулт или “мини” инсулт.

Като рутинна предпазна мярка, ако сте на възраст над 65 г., Вашето кръвно налягане трябва да се наблюдава от Вашият лекар.

Деца и юноши

Оланзапин Teva не е предназначен за пациенти под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Оланзапин Teva

Приемайте други лекарства по време на лечението с Оланзапин Teva само ако Вашият лекар Ви е казал, че това е възможно. Вие може да почувствате сънливост, ако приемате Оланзапин Teva в комбинация с антидепресанти или лекарства за лечение на тревожност, или такива подпомагащи съня (транквилизатори).

Кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Непременно кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства за болестта на Паркинсон
- карбамазепин (антиепилептик и стабилизатор на настроението), флувоксамин (антидепресант) или ципрофлоксацин (антибиотик) – може да е необходима промяна на дозата на Оланзапин Тева.

Оланзапин Тева с алкохол

Не консумирайте алкохол по време на лечението с Оланзапин Тева, тъй като заедно с алкохол може да доведе до поява на сънливост.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, мислите че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите, тъй като малки количества от Оланзапин Тева може да преминат в кърмата.

Следните симптоми може да се наблюдават при новородени, чиито майки са използвали Оланзапин Тева през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост и/или мускулна слабост, сънливост, тревожност, дихателни проблеми и трудност при хранене. Ако Вашето бебе развие някои от тези симптоми, може да е необходимо да се свържете с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Има риск от поява на сънливост по време на прием на Оланзапин Тева. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с никаква апаратура или машини. Кажете на Вашия лекар.

Важна информация за някои от съставките на Оланзапин Тева

Оланзапин Тева съдържа лактоза и захароза. Ако Вашият лекар ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете с Вашия лекар преди да вземете това лекарство.

Оланзапин Тева съдържа аспартам (E951), източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия.

3. Как да приемате Оланзапин Тева

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки Оланзапин Тева да приемате и колко дълго да ги приемате. Дневната доза на Оланзапин Тева е между 5 mg и 20 mg. Консултирайте се с Вашия лекар, ако Вашите симптоми се възобновят, но не спирайте приема на Оланзапин Тева, докато Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Вие трябва да приемате Оланзапин Тева веднъж дневно, следвайки препоръките на Вашия лекар. Опитвайте се да вземате таблетките по едно и също време всеки ден. Приема на таблетките не зависи от приема на храна. Оланзапин Тева таблетки диспергиращи се в устата е предназначен за перорално приложение.

Таблетките Оланзапин Тева се чупят много лесно, поради което Вие трябва да ги пипате много внимателно. Не пипайте таблетките с мокри ръце, тъй като те може да се разпаднат. Поставете

таблетката в устата. Тя ще се разтвори направо във Вашата уста и Вие ще може да я преглътнете лесно.

Вие може също да поставите таблетката в чаша с вода или портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе и да разбъркате. При някои напитки смесването на таблетката може да доведе до промяна в цвета или помътняване на течността. Изпийте веднага.

Ако сте приели повече от необходимата доза Оланзапин Тева

При пациентите приели повече от необходимото количество Оланзапин Тева се наблюдават следните симптоми: учестена сърдечна дейност, възбуда/агресивност, проблеми с говора, необичайни движения (особено на лицето или езика) и различна степен на нарушение на съзнанието. Други симптоми може да бъдат: внезапна обърканост, припадък (епилепсия), кома, комбинация от треска, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост, забавяне на сърдечната честота, аспирация, повишено или понижено кръвно налягане, нарушен сърдечен ритъм. Веднага потърсете Вашия лекар или направо отидете в най-близкото болнично заведение, ако получите който и да е от гореописаните симптоми. Покажете на лекаря опаковката на Вашите таблетки.

Ако сте пропуснали да приемете Оланзапин Тева

Вземете таблетките веднага щом си спомните. Не приемайте две дози в един ден.

Ако спрете да приемате Оланзапин Тева

Не спирайте да приемате таблетките само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължавате да приемате Оланзапин Тева толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако Вие внезапно спрете приема на Оланзапин Тева, може да се появят симптоми като изпотяване, безсъние, тремор, тревожност или гадене и повръщане. Вашият лекар може да Ви посъветва да намалите дозата постепенно преди да прекратите лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се обадете на Вашия лекар, ако имате:

- необичайни движения (честа нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 10 човека), предимно на лицето или езика;
- поява на съсиреци във вените (нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 100 човека), особено на краката (симптомите включват оток, болка и зачервяване на крака), които може да се придвижат в кръвоносните съдове до белите дробове, причинявайки болка в гърдите и затруднено дишане. Ако забележите който и да е от тези симптоми, веднага потърсете лекарска помощ;
- комбинация от повишена температура, учестено дишане, изпотяване, схващане на мускулите или сънливост (оценка на честотата на тази нежелана реакция не може да бъде направена от наличните данни).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека) включват наддаване на тегло, безсъние и повишени нива на пролактин в кръвта. В ранните етапи от лечението някои хора може да се чувстват замаяни или слаби (със забавена сърдечна честота),

особено когато се изправят от легнала или седнала позиция. Това обикновено отминава от само себе си, но ако продължава, информирайте Вашия лекар.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) включват промени в нивата на някои кръвни клетки, мазнини в кръвообращението и в началото на лечението временно увеличаване на чернодробните ензими; повишения в нивата на захарта в кръвта и урината; повишени нива на пикочна киселина и креатин фосфокиназа в кръвта; засилено чувство на глад; замаяност; безпокойство; тремор; необичайни движения (дискинезия); запек; сухота в устата; обрив; загуба на сила; прекомерна уморемост; задържане на вода, водещо до отичане на ръцете, глезените или стъпалата; температура; ставни болки и сексуални нарушения като намалено сексуално желание при мъже и жени или еректилна дисфункция при мъжете.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) включват свръхчувствителност (напр. подуване на устата и гърлото, парене, обрив); диабет или влошено състояние при диабет, временно свързано с кетоацидоза (епилепсия); мускулна скованост или спазми (включително движения на очите); синдром на неспокойните крака; проблеми с говора; бавен сърдечен пулс; чувствителност към слънчева светлина; кървене от носа; стомашна дистензия; загуба на паметта или разсеяност; незадържане на урина; невъзможност за уриниране; косопад; отсъствие или намаляване на менструацията и промени в гърдите при мъже и жени, като необичайно отделяне на мляко или необичайно нарастване.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека) включват понижаване на нормалната телесна температура; нарушения на сърдечния ритъм; внезапна необяснима смърт; възпаление на задстомашната жлеза, причиняващо силна коремна болка, температура и неразположение; чернодробно заболяване, проявяващо се като пожълтяване на кожата и на бялата част на очите; мускулно заболяване, проявяващо се като необясними болки и страдания и продължителна и/или болезнена ерекция.

Много редките нежелани реакции включват тежки алергични реакции, например лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). DRESS се проявява първоначално като грипopodobни симптоми с лицев обрив, последван от разрастване на обрива, висока температура, подуване на лимфните възли, повишени нива на чернодробните ензими, установени при кръвни тестове, и повишаване на броя на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия).

Докато приемат оланзапин, пациентите в старческа възраст с деменция може да получат инсулт, пневмония, незадържане на урината, падания, силна уморемост, зрителни халюцинации, покачване на температурата, зачервяване на кожата и да имат проблеми с походката. В тази специфична група пациенти има съобщения и за няколко случая с фатален изход.

При пациенти с болестта на Паркинсон, Оланзапин Teva може да доведе до влошаване на симптомите.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Когато съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Оланзапин Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина място.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Оланзапин Teva

Активното вещество е оланзапин.

Всяка Оланзапин Teva 5 mg таблетка диспергираща се в устата съдържа 5 mg от активното вещество.

Всяка Оланзапин Teva 10 mg таблетка диспергираща се в устата съдържа 10 mg от активното вещество.

Всяка Оланзапин Teva 15 mg таблетка диспергираща се в устата съдържа 15 mg от активното вещество.

Всяка Оланзапин Teva 20 mg таблетка диспергираща се в устата съдържа 20 mg от активното вещество.

Останалите съставки са манитол, аспартам (E951), магнезиев стеарат, кросповидон тип В, лактоза монохидрат, хидроксипропилцелулоза и лимонов аромат [ароматичен препарат(и), малтодекстрин, захароза, гума арабика (E414), глицерил триацетат (E1518) и алфа-токоферол (E307)].

Как изглежда Оланзапин Teva и какво съдържа опаковката

Таблетка диспергираща се в устата е техническото наименование на таблетка, която се разтваря директно във Вашата уста, така че да може лесно да бъде преглътната.

Оланзапин Teva 5 mg таблетка диспергираща се в устата е жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с диаметър 8 mm.

Оланзапин Teva 10 mg таблетка диспергираща се в устата е жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с диаметър 10 mm.

Оланзапин Teva 15 mg таблетка диспергираща се в устата е жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с диаметър 11 mm.

Оланзапин Teva 20 mg таблетка диспергираща се в устата е жълта, кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с диаметър 12 mm.

Оланзапин Teva 5 mg, 10 mg и 15 mg таблетки диспергиращи се в устата се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 50, 56, 70 или 98 таблетки.

Оланзапин Teva 20 mg таблетки диспергиращи се в устата се предлагат в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 35, 56, 70 или 98 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

Производител

Teva Pharmaceutical Works, Pallagi út 13, 4042 Debrecen, Унгария

TEVA PHARMA S.L.U., Poligono Industrial Malpica, с/С, no. 4, 50.016 Zaragoza, Испания

TEVA UK Ltd, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex, BN22 9AG, Обединено кралство
Merckle GmbH, Ludwig-Merckle-Strasse 3, 89143 Blaubeuren, Германия
Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Telephone: (32) 38.20.73.73

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o
Telephone: +(420) 251 00 7111

Danmark

GxMed Nordic Ivs
Tlf: +45 39 77 50 13

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 40 208

Eesti

Teva Eesti
esindus UAB Sicor Biotech Eesti filial
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Telephone: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Telephone: (33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel:+ 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Telephone: +353 (0) 51 321 740

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Telephone: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Telephone: (32) 38.20.73.73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (36) 1 288 6400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Sweden AB
Telephone: (46) 42 12 11 00

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 (0)1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o
Telephone: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Telephone: +351 214 76 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Telephone: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited

Telephone: (44) 1323 501 111

Italia

Teva Italia S.r.l.

Telephone: (39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Telephone: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Telephone: (46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44(0) 1977 628500

Дата на одобрение на листовката ММ/ГГГГ

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