

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алонзап 5 mg филмирани таблетки
Alonzap 5 mg film-coated tablets

Алонзап 10 mg филмирани таблетки
Alonzap 10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110142143
Разрешение №	11-12350/07.03.2011
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Алонзап 5 mg съдържа 5 mg оланзапин (*olanzapine*).
Помощни вещества: всяка обвита таблетка съдържа 120.770 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Алонзап 10 mg съдържа 10 mg оланзапин (*olanzapine*).
Помощни вещества: всяка обвита таблетка съдържа 241,540 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Таблетките Алонзап 5 mg са бели, цилиндрични, биконвексни с надпис „5” от едната страна.

Таблетките Алонзап 10 mg са бели, цилиндрични, биконвексни с надпис „10” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

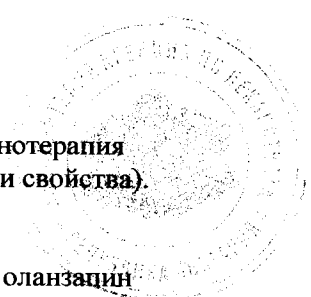
Оланзапин е показан за профилактика на рецидиви на маниен епизод при пациенти с биполарни разстройства, при които по време на маниен епизод е бил постигнат клиничен отговор с Оланзапин (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

Профилактика на рецидиви на маниен епизод при биполарно разстройство:
Препоръчваната начална доза е 15 mg/ден. При пациенти, които са получавали оланзапин



за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторното им развитие се препоръчва продължаване на терапията в същата доза. При получаване 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 разстройствата на настроението, ако клинично е показано.

По време на лечение както на шизофрения, така и на манийни епизоди и профилактика на рецидиви при биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалния клиничен статус в границите 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до нива над препоръчаната начална доза се допуска само след внимателна клинична преценка и най-общо през интервали не по малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема без връзка храненето, тъй като абсорбцията му не се повлиява от храната. При спиране на лечението с Оланзапин трябва да се има предвид постепенно намаляване на дозата.

Деца и подрастващи: Липсва опит при деца. (вж. точки 4.4 и 5.2.)

Пациенти в напреднала възраст: Обикновено не се препоръчва по-ниска от обичайната начална доза (5 mg/ден), но такава доза може да се има предвид при пациенти на възраст по-голяма от 65 г. тогава, когато клиничната картина го изисква (вж. също точка 4.4).

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

Пол: Началната и поддържаща доза не трябва рутинно да се преизчисляват за жените, в сравнение с дозите при мъже.

Пушачи: Началната и терапевтичните дози обикновено не се променят при пушачи в сравнение с тази при непушачи.

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

(Вж. също точки 4.5 и 5.2).

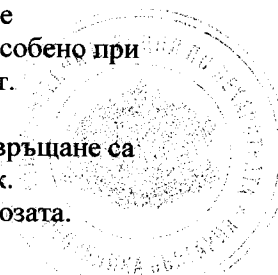
4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към оланзапин или някое от помощните вещества. Пациенти, за които е известно че имат закрито-ъгълна глаукома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Докладвано е много рядко хипергликемия и/или развитие, или обостряне на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и фатален изход. В някои от случаите е докладвано повишаване на теллото преди това, което може да бъде предразполагащ фактор. Необходимо е съответно клинично мониториране, особено при пациенти с диабет и при пациенти с рискови фактори за развитието на диабет.

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, напрегнатост, гадене или повръщане са докладвани много рядко (< 1/10 000), когато оланзапин се прекъсва изведнъж. Прекъсването на оланзапин трябва да се прави с постепенно намаляване на дозата.



Съпътстващи заболявания: Въпреки че при *in vitro* проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, клиничният опит доказва, че честотата на възникване на подобни инциденти е ниска. Тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се той да бъде изписван с повишено внимание на пациенти с хипертрофия а простатата или паралитичен илеус и сродни състояния.

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с лечение на допаминови агонисти, при пациенти с болест на Паркинсон. В клинични проучвания, влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации са докладвани много често и по-често в сравнение с плацебо при лечение на психотични симптоми (вж. също точка 4.8). Оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на тези психотични симптоми. В тези изпитвания при пациентите, първоначално се е изисквало да бъдат стабилни при най-ниската ефективна доза от анти-Паркинсоново лечение (допаминов агонист) и да останат на същото анти-Паркинсоново лечение и дозировка по време на изпитването. Оланзапин е започнат с 2,5 mg/ден и титриран до максимум 15 mg/ден по преценка на изследователя.

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

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани лекарствени събития (МСХЛС, напр. инсулт, преходни нарушения на мозъчното кръвообращение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСХЛС при пациенти, лекувани с оланзапин в сравнение с пациентите, лекувани плацебо (съответно 1,3% спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са регистрирани МСХЛС, са имали предшестващи рискови фактори. Възраст > 75 години и съдовата/смесена форма на деменция са били идентифицирани като рискови фактори за МСХЛС във връзка с лечението с оланзапин. В тези проучвания не е установена ефективността на оланзапин.

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

Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) са наблюдавани преходни, безсимптомни покачвания на чернодробните трансминази, ALT, AST, особено в ранния етап на лечението. Повишено внимание се изисква при пациенти с повишени ALT и AST, при които се наблюдават признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при пациенти с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични медикаменти. В случай на повишаване на ALT и/или AST по време на лечението е необходимо проследяване и евентуално обмисляне на намаляване на дозата. В случаите, когато е диагностициран хепатит, необходимо е прекъсване на лечението с оланзапин.

Както и при другите невролептици, и тук е необходимо внимание при пациентите, които по някаква причина са с по-нисък брой на левкоцитите и/или неутрофилите, при пациенти за които е известно, че получават продукти, причиняващи неутропения, при пациенти с анамнеза за подтискане на костния мозък/костно-мозъчната токсичност, при пациенти с подтискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациенти с хиперезоинофилия или миелопролиферативни заболявания. Неутропения обикновено се наблюдава често при едновременно приложение на оланзапин с валпроат (вж. точка 4.8).

Съществуват ограничени данни за съпътстващо лечение с литий и валпроат (вж. точка 5.1). Няма клинични данни за едновременното приложение на оланзапин с карбамазепин, макар че са провеждани такива фармакокинетични изследвания (вж. точка 4.5).

Невролептичен малигнен синдром (НМС): НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотици. Рядко са докладвани случаи на НМС, свързани с оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирекция, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес, данни за отклонения в автономната нервна система (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотявания и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци включват повишена креатин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза), както и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци и симптоми, които са показателни за НМС, или наличието на неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, всички антипсихотични лекарствени продукти, включително и оланзапин трябва да се спрат.

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

Тардивна дискинезия: В сравнителни проучвания с продължителност на терапията до една година оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на лечение на появила се дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с дълготрайното приложение и затова, ако се проявят белези или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се осмисли намаляване на дозата или прекъсване на лекарствения продукт. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

Като се има предвид първичните въздействия на оланзапин върху ЦНС, необходимо е да се внимава при комбинирането на продукта с други централно действащи лекарствени продукти и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е лекарството да антагонизира ефекта на директните и индиректните агонисти на допамина.

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в напреднала възраст рядко е наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациенти на възраст над 65 г.

В клинични проучвания при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат значителни различия в кардиологичните явления спрямо плацебо, са наблюдавани редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1\ 000$), клинично значими удължавания на QT-интервала (Fridericia QT correction [QTcF] ≥ 500 милисекунди (msec) по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно ЕКГ < 500 msec). Независимо от това, както и при другите антипсихотици, необходимо е назначаването на лечение с оланзапин да се извършва с повишено внимание заедно с други лекарствени продукти, за които е известно че удължават QTc интервала (особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на

конгенитално удължен QT, конгестивна сърдечна недостатъчност, хипертофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагнезиемия).

Много рядко (< 1/10 000) е съобщавано за венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) по време на лечение с оланзапин. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на ВТЕ и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като пациентите с шизофрения често идват с придобити рискови фактори за ВТЕ, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр. обездвижване на пациентите и да бъдат предприети профилактични мерки.

Лактоза: Таблетките Алонзап съдържат лактоза, поради което е неподходящ при пациенти с вродена непоносимост към галактоза, лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Трябва да се внимава с пациенти, които приемат продукти, предизвикващи потискане на ЦНС.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин: Тъй като оланзапин може да се метаболизира от CYP1A2, веществата които могат специфично да индуцират или инхибират този изоензим могат да повлияват фармакокинетиката на оланзапин.

Индукция на CYP1A2: Метаболизмът на оланзапин може да се индуцира от тютюнопушене и карбамазепин, което може да предизвика намаляване на концентрацията на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличаване на клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично мониториране и при необходимост може да се обсъди увеличаване 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 Стах на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличаване на AUC на оланзапин е било 52% и респективно 108%. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин трябва да се обсъди по-ниска начална доза. Намаляване на дозата на оланзапин трябва да се обсъди, ако е започнато лечение с инхибитор на CYP1A2.

Намаляване на бионаличността: Активният въглен намалява бионаличността на оралния Оланзапин с 50% до 60% и трябва да се приема поне 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 ефекта на директните и индиректните допаминови агонисти.

Оланзапин не инхибира основните CYP150 изоензимите *in vitro* (например 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Липсата на взаимодействие се потвърждава в *in vitro* изследвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от описаните по-долу лекарствени продукти: трициклически антидепресанти (повлияващи предимно групата CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и CYP2C19).

Не е установено взаимодействие на оланзапин с литий или бипериден, приложени успоредно с него.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показва, че е необходима корекция на дозировката след включването на оланзапин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на оланзапин при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Поради ограничения опит при хора, в такива случаи лекарственият продукт може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза за майката надвишава рисковете за плода.

Много рядко са получавани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при деца, родени от майки, които са приеамали оланзапин през третия триместър на бременността.

Кърмене

В изпитване със здрави, кърмещи жени, оланзапин се е екскретирал с майчиното мляко. Средната експозиция за деца (mg/kg) при steady-state е изчислявана на 1,8% от дозата, която е приела майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Оланзапин може да предизвика сънливост и световъртеж и затова пациентите трябва да бъдат предупредени в случай, че им се налага да управляват машини, в това число и моторни превозни средства.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много често нежеланите лекарствени реакции ($\geq 1/10$), свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са били сънливост и наддване на телло. В клиничните проучвания при пациенти в напреднала възраст с деменция, лечението с оланзапин е свързано с по-голяма честотата на смъртните случаи и мозъчно-съдови нежелани лекарствени събития, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.4.). Много чести ($\geq 1/10$) нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са били смущенията в походката и паданията. Често са наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритема, зрителни халюцинации и инконтиненция на урината ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

В клиничните проучвания, при пациенти с лекарствено-индуцирани психози (агонисти на допамина), свързани с болестта на Паркинсон, е докладвано влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации много често и по-често в сравнение с плацебо.

В едно клинично проучване при пациенти с биполярна мания, комбинираната терапия с валпроат и оланзапин е довела до неутропения в 4,1% от случаите. Вероятен предразполагащ фактор може би са високите плазмени нива на валпроат. Оланзапин приложен с литий или валпроат води до увеличване случаите на тремор ($\geq 1/10$), сухота в устата, увеличване на апетита и увеличване на теллото. Смущения в говора също са докладвани често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). По време на лечението с оланзапин в комбинация с

литий или дивалпроекс, повишаването с $\geq 7\%$ от изходното тегло се наблюдава при 17,4% от пациентите по време на лечение на остро състояние (до 6-тата седмица). Продължително лечение с оланзапин (до 12 месеца) по повод на профилактика на обострения при пациенти с биполярни разстройства се свързват с увеличаване на телесното тегло от $\geq 7\%$ спрямо изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

В зависимост от честотата на възникване, нежеланите реакции се класифицират съответно на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Представената таблица на нежеланите лекарствени реакции се базира на докладвани нежелани лекарствени реакции (класифицирани по честота на възникване и подредени са по системно-органични класове) и лабораторни изследвания при клинични проучвания.

<p>Нарушения на кръвта и лимфната система <i>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):</i> еозинофилия.</p>
<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести ($\geq 1/10$):</i> повишаване на теглото. <i>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):</i> повишен апетит, повишени нива на глюкоза¹, повишени нива на триглицериди.</p>
<p>Нарушения на нервната система <i>Много чести ($\geq 1/10$):</i> сомнолетност. <i>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):</i> световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, дискинезия².</p>
<p>Сърдечни нарушения <i>Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$):</i> брадикардия с или без хипотензия или синкоп.</p>
<p>Съдови нарушения <i>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):</i> ортостатична хипотония.</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения <i>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):</i> лек, преходен антихолинергичен ефект включващ запек и сухота в устата.</p>
<p>Хепато-билиарни нарушения <i>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):</i> преходно, безсимптомно покачване на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено при ранна фаза на лечение (вж. също точка 4.4).</p>
<p>Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$):</i> реакции на свръхчувствителност.</p>
<p>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):</i> астения, отоци.</p>
<p>Изследвания <i>Много чести ($\geq 1/10$):</i> увеличаване на нивата на пролактин в плазмата, но рядко се наблюдава клиничното им проявяване (гинекомастия, галакторея и увеличаване на гърдите). При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението. <i>Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$):</i> увеличаване на креатин фосфокиназата, удължаване на QT интервала (вж. също точка 4.4).</p>

¹В клинични проучвания с оланзапин с над 5000 пациента с изходни плазмени нива на глюкозата измерена не на гладно $< 7,8$ mmol/l, честотата на стойности на глюкозата измерени не на гладно ≥ 11 mmol/l (подказващи за диабет) е била 1,0%, сравнени с 0,9% при плацебо. Честотата на плазмените стойности на глюкозата, измерени не на гладно ≥ 11 mmol/l, но < 11 mmol/l (подказващи за хипергликемия) е 2%, сравнена с 1,6% при плацебо. Хипергликемията също се доказва като много рядка спонтанна реакция ($< 1/10\ 000$).

²В клинични изпитвания, честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин са като численост повече, но без статистически значими разлики, в сравнение с плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти се наблюдават по-малко случаи на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липса на подробна информация в анамнезата на пациента и тардитивни екстрапирамидни

двигателни нарушения, не може да се направи извод в момента, че оланзапин предизвиква по-малка тардитивна дискинезия и/или други тардитивни екстрапирамидни синдроми.

Представената таблица на нежелани лекарствени реакции е базирана на постмаркетингови спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции.

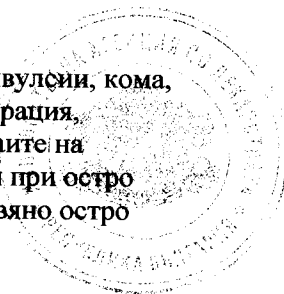
Нарушения на кръвта и лимфната система <i>Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$):</i> левкопения. <i>Много редки ($< 1/10\ 000$):</i> тромбоцитопения, неутропения.
Нарушения на имунната система <i>Много редки ($< 1/10\ 000$):</i> алергични реакции (вкл. анафилактична реакция, ангиоедема, сърбеж или уртикария).
Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много редки ($< 1/10\ 000$):</i> хипергликемия и/или развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома е докладвана спонтанно много рядко, вкл. някои фатални случаи ¹ (вж. също точка 4.4), хипертриглицеридемия, хиперхолестиремия и хипотермия.
Нарушения на нервната система <i>Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$):</i> има докладвани редки случаи на гърчове при пациенти, третирани с оланзапин. В повечето от тези случаи има анамнеза за предшестващи гърчове или рискови фактори за развитието им. <i>Много редки ($< 1/10\ 000$):</i> има докладвани случаи за невролептичен малигнен синдром (НМС), свързани с оланзапин (вж. също точка 4.4). Много рядко с оланзапин са съобщавани паркинсонизъм, дистония и тардивна дискинезия. Остра симптоматика като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са наблюдавани много рядко, когато оланзапин се спре рязко.
Съдови нарушения <i>Много редки ($< 1/10\ 000$):</i> тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза), удължаване на QTc интервала, вентрикуларна тахикардия/фибрилация и внезапна смърт.
Стомашно-чревни нарушения <i>Много редки ($< 1/10\ 000$):</i> панкреатит.
Хепато-билиарни нарушения <i>Много редки ($< 1/10\ 000$):</i> хепатит.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан <i>Много редки ($< 1/10\ 000$):</i> рабдомиолиза.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$):</i> обриви.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища <i>Много редки ($< 1/10\ 000$):</i> неефективни позиви за уриниране.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата <i>Много редки ($< 1/10\ 000$):</i> приапизъм.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

При предозиране много честите симптоми ($\geq 1/10$) включват тахикардия, агитация/агресивност, дизартрия, разнообразни екстрапирамидни симптоми и различни по степен нарушения на съзнанието, вариращо от сомнолетност до кома.

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен малигнен невролептичен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране), кардиопулмонарен срест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза не по-ниска от 450 mg, но също е докладвано за преживяно остро предозиране с 1500 mg.



Лечение на предозиране

За оланзапин няма специфичен антидот. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Могат да бъдат показани стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка, приемане на активен въглен). Съпътстващият прием на активен въглен е показало намаляване на орланата бионаличност на оланзапин от 50 до 60%.

Трябва да се започне симптоматично лечение и мониториране на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и поддръжка на дихателната функция. Да не се използват епинефрин, допамин или други симпатикомиметични агенти 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 улавяне на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяване на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

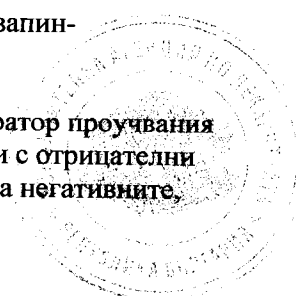
Фармакотерапевтична група: антипсихотичен лекарствен продукт, АТС код: N05AH03.

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

В предклинични проучвания е доказан афинитет 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; алфа₁-адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението на животни показват серотонинов, допаминов и холинергичен антагонизъм, който съвпада с рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* моделите. От електрофизиологичните изследвания се вижда, 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 почти незабележим. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотичната активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е показателно за моторни нежелани действия. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условията на анксиолитичен тест.

При проучвания с позитронната емисионна томография (ПЕТ) при здрави доброволци, оланзапин в единична перорална доза (10 mg) показва по-голяма заетост на серотониновите 5HT_{2A}, отколкото на допаминовите D₂ рецептори. Спектрофотометрично проучване при пациенти с шизофрения показва, че пациентите чувствителни към оланзапин имат по-малко ангажиране на D₂ в стриатума в сравнение с пациентите, чувствителни към други антипсихотични лекарствени продукти и рисперидон, като тази находка в същото време е сравнима с тази при клозапин-чувствителни пациенти.

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



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

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполярни разстройства, оланзапин показва висока активност както спрямо плацебо, така и спрямо дивалпроект (валпроат семисодиум) в потискане на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също показва сравними с халоперидол резултати за ефективност, изразена като процентно съотношение, които получават ремисия от симптоми на мания и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В отделно проучване, оланзапин в комбинирано лечение. В отделно проучване, оланзапин в комбинирано лечение с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 10 mg (комбинирано лечение с литий или валпроат) е довело до по-висока активност в купиране на симптомите на мания в сравнение с литий или валпроат самостоятелно след 6 седмици.

В 12-месечно изпитване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди пациентите, които са получили ремисия при лечение с оланзапин са били рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, като оланзапин е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо при първичните показатели 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.

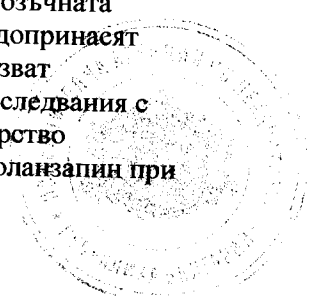
При второ 12-месечно изпитване за профилактика на рецидивите на манийните епизоди, пациентите при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, и след това са рандомизирани на оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е статистически по-инferior спрямо литий по отношение на първичните показатели за профилактика на рецидиви на биполярно разстройство (оланзапин 30,0%; литий 38,3%; $p=0,055$).

При 18-месечно изпитване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти, стабилизиращи с оланзапин и стабилизатор на настоеието (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин, съвместно с литий или валпроат не са статистически по-добри спрямо литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обостряне на биполярното разстройство, съобразно критериите за диагностика на синдрома.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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



В здрави възрастни хора (≥ 65 г.) средното време на полуживот е удължено в сравнение с по-млади лица (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 L/h). Фармакокинетичните вариации, които се наблюдават при възрастните хора не се отличават от тези при пациенти в зряла възраст. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 г. дози от 5 до 20 mg/ден не са били свързани с никакви по-особени нежелани лекарствени реакции.

При жените средното време на полуживот е леко удължено (36,7 срещу 32,2 часа) в сравнение с това при мъжете, а клирънсът е редуциран (18,9 срещу 27,3 L/h). Въпреки това обаче профилът на безопасност на оланзапин (5-20 mg) е сравним между жени (n=467) и мъже (n=869).

Не е установена значима разлика в средното време на полуживот (37,7 срещу 32,4 часа), както и в клирънса на продукта (21,2 срещу 25,0 L/h) между пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 10 ml/min) и здрави лица. Проучванията показват, че около 57% от белязания с радиоактивни изотопи оланзапин се установява в урината главно под формата на метаболити.

При пушачи с лекостепенно чернодробно нарушение, средното време на полуживот (39,3 часа) е удължено, а клирънсът (18,0 L/h) е намален, в сравнение със здрави непушачи (съответно 48,8 часа и 14,1 L/h).

При непушачи (мъже и жени) средният полуживот на елиминация е удължен (36,3 срещу 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 L/h) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при възрастни в сравнение с млади пациенти, при жени в сравнение с мъже, както и при непушачи в сравнение с пушачи. Значимостта на влиянието на възрастта, пола и 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 фармакологичните параметри при изследване на европейци, японци и китайци.

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

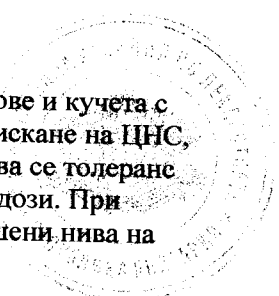
5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при единична доза) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачите са типични за мощните невролептици: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулсии, саливация, и потискане на натрупването на телесното тегло. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg (за мишки) и 175 mg/kg (за плъхове). Кучетата понасят единична доза до 100 mg/mg без да се наблюдава летален изход. Към клиничните прояви спадат седация, атаксия, тремор, ускорен сърдечен ритъм, затруднено дишане, миоза, и анорексия. При маймуните единични перорални дози до 100 mg/kg водят до изтощение, а при по-високи дози до непълна загуба на съзнание.

Токсичност при многократно приложение

В проучванията върху мишки с продължителност до 3 месеца и върху плъхове и кучета с продължителност съответно до 1 година, преобладаващите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. При плъховете са наблюдавани обратими прояви, които са в резултат на повишени нива на



пролактина: намаляване на яйчниците и матката, както и морфологични промени във влагалищния епител и в млечните жлези.

Хематологична токсичност:

Въздействия върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, в това число зависимо от дозата понижение в общия брой на левкоцитите при мишки и неспецифично намаление в общия брой на левкоцитите при плъхове; не се установяват обаче доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 до 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-голяма от тази на човек, на когото се дава доза от 12 mg/дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху клетките-предшественици или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява копулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а параметрите на възпроизводството се засягат при плъхове, на които се дава доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човек). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

Мутагенност

В проведени в пълен обем стандартни изследвания, които включват бактериални мутационни тестове, както *in vivo*, така и *in vitro* тестове с бозайници, не дават данни за мутагенни кластогенни ефекти на оланзапин.

Карциногенеза

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетка - сърцевина

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460i)

Хидроксипропилцелулоза, частично заместена (E463)

Кросповидон

Колоиден, безводен силициев диоксид (E551)

Магнезиев стеарат(E572)

Покритие на таблетката

Поливинил алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

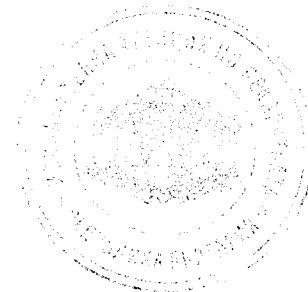
Талк (E553b)

Лецитин (E322)

Ксантанова гума (E415)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка: 7 филмирани таблетки оланзапин 5 или 10 mg са поставени в алуминиев блистер.

Вторична опаковка: 4 блистера са поставени в картонена кутия с печатни символи. Всяка кутия съдържа 28 таблетки оланзапин 5 или 10 mg.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
Ул. “Г. М. Димитров” № 1,
гр. София 1172, България
тел.: +359-(0)2 962 54 54
факс: +359-(0)2 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

