

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LAZAPIX 5 mg film-coated tablets  
LAZAPIX 10 mg film-coated tablets  
ЛАЗАПИКС 5 mg филмирани таблетки  
ЛАЗАПИКС 10 mg филмирани таблетки

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20100148</u>
Разрешение № <u>П-8005</u> , 09 03, 2010
Одобрение № .....

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### 5 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg оланзапин (olanzapine).  
Помощни вещества: лактоза 76 mg, соев лецитин 0,096 mg.  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 10 mg:

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

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

### 5 mg:

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 8,1 mm±0,1 mm и дебелина 3,1 mm±0,2 mm.

### 10 mg:

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 10,1 mm±0,1 mm и дебелина 4,1 mm±0,2 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 биполарни разстройства, при които по време на маниен епизод е бил постигнат клиничен отговор с оланзапин (вж. точка 5.1).

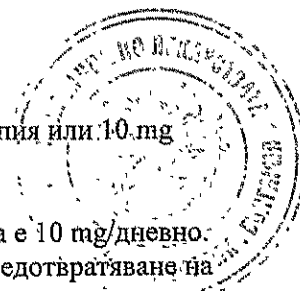
### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Възрастни

Шизофрения: 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).

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предотвратяване на



повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При поява на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечение на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg/дневно. Повишаване на дозата до нива над препоръчаната начална доза е възможно 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 резорбцията му не се повлиява от храната. При преустановяване приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

#### Деца и подрастваци

Не се препоръчва употреба при деца и подрастваци под 18 години поради липса на достатъчно данни за безопасността и ефективността на оланзапин. При кратковременни проучвания е докладвано по-голямо повишаване на телглото и промени в липидите и нивото на пролактин при подрастваци, в сравнение с възрастни (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

#### Пациенти в напреднала възраст

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

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

При такива пациенти трябва да се има предвид по-ниска начална доза (5 mg). 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 доза и дозовият диапазон не е необходимо рутинно да се променят при жени, спрямо мъже.

#### Пушачи

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

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, напреднала 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 (вж. точки 4.5 и 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество, към соя или някое от помощните вещества. 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 лечение с антипсихотици подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици. През този период пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани.

#### Свързана с деменция психоза и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не е показан за лечение на психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо-контролирани клинични проучвания



(продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно 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 дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или продължителността на лечението. Рисковите фактори, които може да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст >65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) 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 са били съобщавани мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС), напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп, включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 1,3% спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани МСНС, са имали предшестващи рискови фактори. Възраст >75 години и съдов/смесен тип деменция са били идентифицирани като рискови фактори за МСНС във връзка с лечението с оланзапин. В тези проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

#### *Пациенти с болестта на Паркинсон*

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с лечението с допаминови агонисти при пациенти с болестта на Паркинсон. В клинични проучвания, влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации са докладвани много често и по-често в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.8), като оланзапин не е показал по-голяма ефективност спрямо плацебо по отношение на лечението на психотичните симптоми. В тези проучвания, пациентите първоначално е трябвало да бъдат стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонови лекарства (допаминов агонист) и да останат на същите антипаркинсонови лекарства и дозировка по време на проучването.

Лечението с оланзапин е започнато с доза 2,5 mg/ден и титрирано до максимум 15 mg/ден по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотици. Рядко са докладвани и случаи на NMS, свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес, данни за нарушения в автономната нервна система (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотвявания и сърдечни аритмии). Допълнителните симптоми може да включват повишение на креатинин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза), както и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци и симптоми, показателни за NMS или наличието на неясно температурно състояние без други клинични прояви на NMS, приемът на всички антипсихотични лекарствени продукти, включително и оланзапин, трябва да бъде преустановен.

#### Хипергликемия и диабет

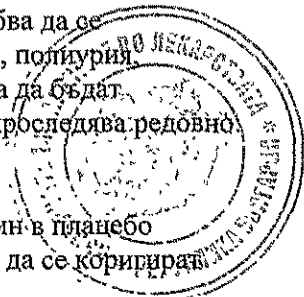
Много рядко е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор.

Препоръчва се клинично проследяване, съгласно ръководствата за лечение с антипсихотици.

Пациентите на лечение с антипсихотични лекарства, включително оланзапин, трябва да се наблюдават за поява на признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост) и пациентите с диабет или рискови фактори за диабет трябва да бъдат проследявани редовно за влошаване на глюкозния контрол. Теглото трябва да се проследява редовно.

#### Промени в липидите

Наблюдавани са нежелани промени в липидите при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се коригират.



както е клинично уместно, особено при дислипидемични пациенти и пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. Пациентите на лечение с антипсихотични лекарства, включително оланзапин, трябва да се проследяват регулярно за промяна в липидите, съгласно ръководствата за лечение с антипсихотици.

#### 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 трансминази, аланин-трансфераза (ALT) и аспартат-трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание се изисква при пациенти 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 лекарства. 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 (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

#### Неутропения

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

#### Преустановяване на лечението

Остри симптоми като изпотяване, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са докладвани много рядко (<0,01%) при внезапно спиране на лечението с оланзапин.

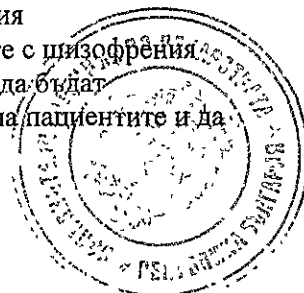
#### QT-интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% - 1%), клинично значими удължавания на QT-интервала (Fridericia QT корекция {QTcF}  $\geq 500$  милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно QTcF < 500 msec), при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат статистически значими различия с кардиологичните събития при плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание едновременно с лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдром на вродено удължен QT, конгестивна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

#### Тромбоемболизъм

Много рядко (<0,01%) е съобщавано за временен венозен тромбоемболизъм по време на лечение с оланзапин. 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.

#### ЦНС



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

#### Гърчове

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

#### Тардивна дискинезия

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

#### Ортостатична хипотензия

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

#### Използване при деца и подрастващи под 18 години

Оланзапин не е показан за лечение при деца и подрастващи под 18 години. В проучвания при пациенти на възраст 13-17 години, са наблюдавани нежелани реакции като повишаване на телглото, промени в метаболитните параметри и повишени нива на пролактин. Дългосрочните резултати, свързани с тези събития, не са проучвани и остават неизвестни. (виж точки 4.8 и 5.1).

#### Лактоза

Лазапикс таблетки съдържат лактоза. Пациенти с наследствена обремененост за галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### Соев лецитин

Диетични соеви продукти могат да причинят тежки алергични реакции, включително анафилаксия при хора с алергия към соя. Пациенти с известна алергия към фъстъчен протеин са с повишен риск от тежки реакции към продукти, съдържащи соя.

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

Изследвания за лекарствени взаимодействия са проведени само при възрастни.

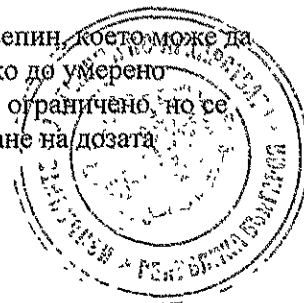
#### Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

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 засилен от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрацията на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено повишаване клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и преценяване на възможността за повишаване на дозата оланзапин при необходимост (вж. точка 4.2).

#### Инхибиране на CYP1A2



Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на Стах на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличаване на площта под кривата на оланзапин е съответно 52% и 108%. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2, като ципрофлоксацин, трябва да се прецени възможността за по-ниска начална доза на оланзапин. Намаляване на дозата на оланзапин трябва да се има предвид в случай на започване на 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), единични дози на антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин да 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.

#### Обща ЦНС активност

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или използват лекарствени продукти, действащи потискащо върху централна нервна система. Едновременното приложение на оланзапин с антипаркинсонови лекарства при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция не се препоръчва (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала (вж. точка 4.4).

## **4.6 Бременност и кърмене**

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

Много рядко са докладвани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при деца, родени от майки, които са приемали оланзапин през третия триместър на бременността. В проучване при здрави, кърмещи жени е установено, че оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция за кърмачето (mg/kg), при постоянни плазмени концентрации е определена като 1,8% от дозата, приета от майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

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

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



## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

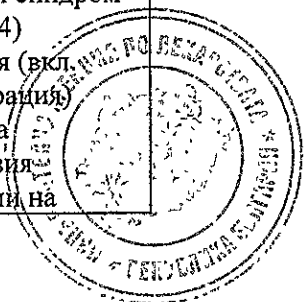
### Възрастни

Много чести нежелани лекарствени реакции (наблюдавани при  $\geq 1\%$  пациенти), свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са били сънливост, повишаване на теллото, повишени нива на пролактина, холестерола, глюкозата и триглицеридите (вж. точка 4.4), глюкозурия, повишен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотензия, антихолинергични ефекти, преходно, асимптомно повишаване на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, чувство на умора, едем.

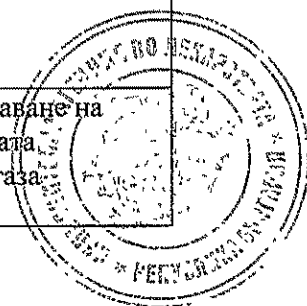
Представената таблица на нежелани лекарствени реакции е базирана на докладвани нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания при клиничните проучвания и спонтанни съобщения.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря 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).

Система орган клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система				Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишаване на телло <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> , глюкоза <sup>4</sup> и триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, вкл. някои фатални случаи (вж. т. 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система	Сомнолентност	Световъртеж Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>		Гърчове (в повечето от тези случаи има анамнеза за предшествващи гърчове или рискови фактори за развитието им) Невролептичен малигнен синдром (вж. т. 4.4) Дистония (вкл. окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на



				отнемане <sup>7</sup>
Сърдечни нарушения			Брадикардия Удължаване на QT (вж. т. 4.4)	Вентрикуларна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. т. 4.4)
Съдови нарушения		Ортостатична хипотензия		Тромбоемболизъм (вкл. белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
Стомашно-чревни нарушения		Лек, преходен антихолинергичен ефект, включващ запек и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения		Преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните трансминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (вкл. хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите				Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Неефективни позиви за уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Умора Едем		
Изследвания	Повишаване плазмените нива на пролактина <sup>8</sup>		Повишаване на креатин фосфокиназата	Повишаване на алкалната фосфатаза





			Повишаване на общия билирубин.	
--	--	--	--------------------------------	--

<sup>1</sup> Клинично значимо повишаване на теглото е 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 много често (22,2%), и  $\geq 15\%$  спрямо изходното телесно тегло е често (4,2%), а  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8%). Пациенти, надали на тегло  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  спрямо изходното телесно тегло след продължително лечение (най-малко 48 седмици), са наблюдавани много често (64,4%, 31,7% and 12,3% съответно).

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

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

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

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

<sup>6</sup> В клинични проучвания, честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин като численост е по-висока, но без статистически значими разлики, в сравнение с плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти били наблюдавани по-ниски честоти на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липса на подробна информация в анамнезата на пациента за остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения, не може да се направи извод в настоящия момент, че оланзапин предизвиква по-малко случаи на тардивна дискинезия и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

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

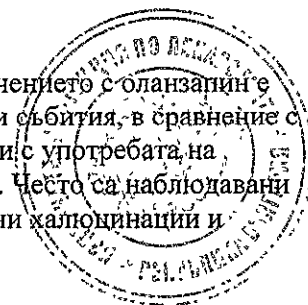
<sup>8</sup> Свързани клинични прояви (напр. гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

#### Продължително лечение (най-малко 48 седмици)

При пациенти, които са имали нежелани, клинично значими промени в наддаването на тегло, в хода на времето се повишават глюкозата, общия/LDL/HDL холестерол или триглицеридите. При възрастни пациенти, които са завършили 9-12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клиничните проучвания при пациенти в напреднала възраст с деменция, лечението с оланзапин е свързано с по-голяма честота на смъртни случаи и мозъчно-съдови нежелани събития, в сравнение с плацебо (вж. също 4.4). Много чести нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са били нарушения в походката и падане. Често са наблюдавани пневмония, повишаване на телесната температура, летаргия, еритема, зрителни халюцинации и инконтиненция на урината.



В клинични проучвания, при пациенти с лекарство-предизвикани 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 биполарна мания, комбинираната терапия с валпроат и оланзапин е довела до неутропения в 4,1% от случаите. Вероятен фактор, допринасящ за това, може би са високите плазмени нива на валпроат. Оланзапин, приложен с литий или валпроат, води до увеличаване случаите на тремор ( $\geq 10\%$ ), сухота в устата, увеличаване на апетита и на теглото. Нарушения в говора също са докладвани често (1-10%). По време на лечението с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс, повишаване с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло се наблюдава при 17,4% от пациентите по време на лечение на остро състояние (до 6-тата седмица). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) по повод на профилактика на обостряния при пациенти с биполарни разстройства, е било свързано с повишаване на телесното тегло от  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Деца и подрастващи под 18 години

Оланзапин не е показан за лечение при деца и подрастващи пациенти под 18 години. Въпреки че не са провеждани клинични проучвания за сравняване на подрастващите с възрастните, данните от проучванията при подрастващи са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

В следващата таблица са обобщени нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при подрастващи пациенти (възраст 13-17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само при краткосрочни клинични проучвания при подрастващи.

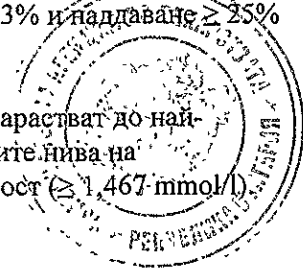
Клинично значимо повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) вероятно се наблюдава по-често при подрастващите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на подрастващите пациенти, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (най-малко 24 седмици) отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> <i>Много често:</i> Повишаване на теглото <sup>9</sup> , повишени нива на триглицериди <sup>10</sup> , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол <sup>11</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b> <i>Много често:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> <i>Чести:</i> Сухота в устата
<b>Хепато-билиарни нарушения</b> <i>Много често:</i> Повишаване на чернодробните трансминази (ALT/AST; вж. т. 4.4).
<b>Изследвания</b> <i>Много често:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин <sup>12</sup> .

<sup>9</sup> След краткосрочно лечение (средна продължителност 22 дни), повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е много често (40,6%), с  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е често (7,1%), с  $\geq 25\%$  е често (2,5%). При продължително лечение (най-малко 24 седмици) наддаване  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло е наблюдавано при 89,4%, наддаване  $\geq 15\%$  при 55,3% и наддаване  $\geq 25\%$  от изходното телесно тегло при 29,1%.

<sup>10</sup> Наблюдават се за нормални изходни нива на гладно ( $< 1,016 \text{ mmol/l}$ ), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ) и промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$ ) до най-висока стойност ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ )



<sup>11</sup> Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните (<4,39 mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 4,39$  - < 5,17 mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>12</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от подрастващите.

## 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 седирание до кома.

Други медицински значими последици на предозирането са делир, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертензия или хипотензия, 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 2 g оланзепин перорално.

### Лечение на предозирането

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). 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 поддържане на дихателната функция. Не трябва да се използват адреналин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистична активност, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотензията. Мониторирането на сърдечно-съдовата система е необходимо за установяване на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

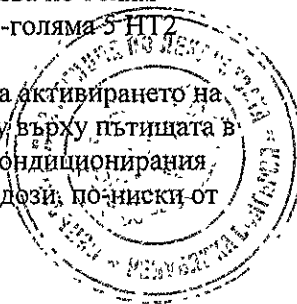
Фармакотерапевтична група: антипсихотици; диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

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

В преклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ; <100 nM) за серотонин 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; допамин D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; холинергични мускаринови рецептори m<sub>1</sub> - m<sub>5</sub>; алфа<sub>1</sub>-адренергични и хистаминови H<sub>1</sub>-рецептори.

Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT<sub>2</sub>, отколкото допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и по-голяма 5HT<sub>2</sub> активност в сравнение с D<sub>2</sub> активността при *in vivo* модели.

Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози, по-ниски от



тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

Проучвания с позитрон-мисионна томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в единична перорална доза (10 mg) показва по-голямо свързване с 5HT<sub>2A</sub>, в сравнение с допаминовите D<sub>2</sub> рецептори. Освен това, образно изследване чрез единична фотон-емисионна компютърна томография (SPECT) при пациенти с шизофрения показва, че при пациентите, чувствителни към оланзапин, има по-малко свързване с D<sub>2</sub> в стриатума в сравнение с пациентите, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с такава при клозапин-чувствителните пациенти.

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 на отрицателни симптоми, оланзапин показва 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 пациенти с различна степен на свързани с това симптоми на депресия (изходна средна стойност 16,6 по скалата на Montgomery-Asberg за класифициране на депресията), проспективния вторичен анализ на промяната на изходния спрямо крайния резултат на настроението, показва статистически значимо подобрене ( $p=0,001$ ) в полза на оланзапин (-6,0) спрямо халоперидол (-3,1).

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполарни разстройства, оланзапин показва по-висока ефективност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинарий (дивалпроекс) в намаляване на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също показва сравнима с халоперидол ефикасност, изразена с процента 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.

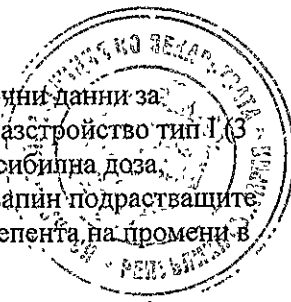
В 12-месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

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

При 18-месечно проучване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти, стабилизиращи с оланзапин, плюс лекарства, стабилизиращи настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин, съвместно с литий или валпроат не е статистически значимо по-добро спрямо литий или валпроат самостоятелно, по отношение на отсрочване на обострянето на биполарното разстройство, съгласно критериите за синдрома.

#### Педиатрична популация

Опитът при подрастващите (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефективност при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с биполарно разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 подрастващи. Оланзапин е използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 mg и стигаща до 20 mg дневно. По време на лечението с оланзапин подрастващите наддават статистически значимо повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в



общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (виж точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при подрастващи, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (виж точки 4.4 и 4.8).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Оланзапин се резорбира добре след перорално приложение, като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Резорбцията 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 при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин. След перорално приложение, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

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

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

При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция, средният елиминационен полуживот (39,3 часа) е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) намален, в сравнение със здрави 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 пациентите в напреднала 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 при проучвания, проведени с 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.

### Педиатрична популация

Подрастващи (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин при подрастващи е сходна с тази при възрастни. В клинични проучвания, средната експозиция на оланзапин е около 27% по-висока при подрастващи. Демографските различия между подрастващи и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при подрастващите. Подобни фактори вероятно допринасят за по-високата средна експозиция, наблюдавана при подрастващите.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

### *Токсичност при многократно приложение*

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

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

### Репродуктивна токсичност

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

### Мутагенност

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

### Карциногенност

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

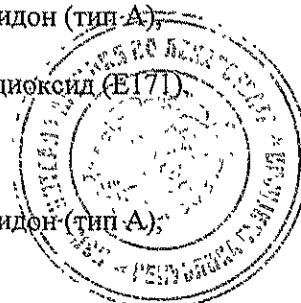
#### **5 mg:**

*Ядро на таблетката:* лактоза монохидрат; целулоза, микрокристална; кросповидон (тип А); хидроксипропилцелулоза, талк, магнезиев стеарат.

*Филмово покритие:* соев лецитин, (E322), поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид (E171), ксантанова гума (E415).

#### **10 mg:**

*Ядро на таблетката:* лактоза монохидрат; целулоза, микрокристална; кросповидон (тип А); хидроксипропилцелулоза, талк, магнезиев стеарат.



*Филмово покритие:* соев лецитин, (E322), поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид (E171), ксантанова гума (E415).

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Данни за опаковката**

### **5 mg:**

PA/Al/PVC/алуминиеви блистери, по 28, 35, 56 или 70 таблетки в кутия, заедно с листовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **10 mg:**

PA/Al/PVC/алуминиеви блистери, по 7, 28, 35, 56 или 70 таблетки в кутия, заедно с листовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

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

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

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

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

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

Февруари, 2010

