

| | |
|--|-------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20100105 |
| Разрешение № | 9564 / 04.05.2010 |
| Одобрение № | 9063 / 04.05.2010 |

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олстадрин 5 mg филмирани таблетки

Олстадрин 10 mg филмирани таблетки

Olstadryn 5 mg film-coated tablets

Olstadryn 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка 5 mg и 10 mg оланзапин.

Помощно/и вещества:

Всяка филмирана таблетка Олстадрин 5 mg съдържа 116,6 mg лактоза, безводна и 0,128 mg соев лецитин (E322).

Всяка филмирани таблетки Олстадрин 10 mg съдържа 233,2 mg лактоза, безводна и 0,256 mg соев лецитин.

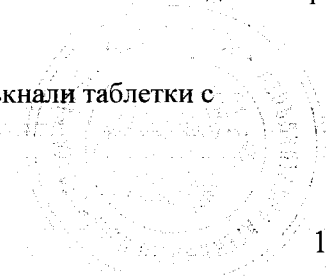
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Олстадрин 5 mg филмирани таблетки: Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 8 mm и означение "O1" от едната страна.

Олстадрин 10 mg филмирани таблетки: Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 10 mm и означение "O3" от едната страна.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

Оланзапин е показан за профилактика на рецидив -на маниен епизод при пациенти с биполарно разстройство, при които по време на маниен епизод е бил постигнат клиничен отговор с оланзапин (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

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

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на маниен епизод, за предотвратяване на рецидив се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нов епизод на мания, смесен епизод или епизод на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо), с допълнително лечение на симптомите на разстройство на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечението на шизофрения, маниен епизод и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg/дневно. Повишаване на дозата до нива над препоръчваната начална доза се препоръчва, само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа.

Оланзапин може да се приема без връзка с храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При преустановяване приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Деца и юноши

Оланзапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност. При краткосрочни клинични проучвания проведени

при юноши е доказано, че повишаването на теллото и промените в нивата на пролактина и липидите в кръвта е изразено в по-голяма степен при тях, отколкото при възрастни (вижте точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

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

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

Пол: Началната доза и дозовият интервал обикновено не е необходимо да се променят при жени, спрямо тези при мъже.

Пушачи: Началната доза и дозовият интервал обикновено не е необходимо да се променят при непущачи, спрямо тези при пушачи.

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Пациенти, при които е известно, че има риск от появата на глаукома със затворен ъгъл.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения

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

била по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин в сравнение с тези на плацебо, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МНС), напр. инсулт, преходно исхемично нарушение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МНС 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 МНС, са имали предшестващи рискови фактори. Възраст >75 години и съдов/смесен тип деменция са били идентифицирани като рискови фактори за МНС във връзка с лечението с оланзапин. В тези проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

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

Невролептичен малигнен синдром

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

Хипергликемия и диабет

Много рядко е докладвана хипергликемия и/или поява или декомпенсация на диабет понякога съчетан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вижте точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, особено при пациенти с диабет и пациенти с рискови фактори за развитието на захарен диабет, за които е препоръчителен редовен контрол на кръвната глюкоза.

Промени в липидните показатели

Нежелани промени в серумните нива на липидите са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (виж точка 4.8). Липидните нарушения трябва да се лекуват съгласно клиничната практика, особено при пациенти с дислипедимии и при пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения.

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните трансаминази, аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни състояния, протичащи с ограничение на чернодробния функционален резерв или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALT и/или AST по време на лечението е необходимо проследяване и евентуално обсъждане на намаляване на дозата. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включващ хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения

Необходимо е повишено внимание при пациентите, които по някаква причина са с нисък брой левкоцити и/или неутрофили, при пациентите за които е известно, че получават лекарствени продукти, водещи до неутропения, при пациентите с анамнеза за медикаментозно 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 еозинофилия или миелопролиферативни заболявания. Съобщава се за често наблюдавана неутропения при едновременно приложение на оланзапин с валпроат (вж. точка 4.8).

Прекъсване на лечението

Симптоми като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са докладвани много рядко (<0,01%), когато приема на оланзапин се прекъсва рязко. Преустановяването на оланзапин трябва да става при постепенно намаляване на дозата.

QT интервал

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

Венозен тромбемболизъм

Случаи на венозен тромбемболизъм (ВТЕ) са докладвани при лечение с антипсихотици. Тъй като пациенти, лекувани с антипсихотици са изложени на висок риск от развитие на

ВТЕ, трябва да бъдат предвидени всички рискови фактори за развитие на ВТЕ преди и по време на лечението с Олстадрин и да се предприемат профилактични мерки.

Основни ефекти върху ЦНС

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

Гърчове

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

Тардивна дискинезия

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

Ортостатична хипотония

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

Употреба при деца и юноши под 18 години

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

Лактоза

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

Соев лецитин

Пациенти, алергични към фъстъци и соя не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за специфични взаимодействия са провеждани само при възрастни.

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

Индукция на CYP1A2: Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрацията на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено повишаване клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обсъждане на възможността за повишаване на дозата оланзапин при необходимост, (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2: Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличаване на C_{max} на оланзапин след флувоксамин е било 54% при жени непущачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличаване на AUC на оланзапин е съответно 52% и 108%. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин трябва да се обмисли по-ниска начална доза. Намалване на дозата на оланзапин трябва да се има предвид, в случай на започване на лечение с инхибитор на CYP1A2, какъвто е ципрофлоксацин. Ако започне лечение с инхибитор на CYP1A2, дозата на оланзапин трябва да се намали.

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти: Оланзапин може да антагонизира ефектите на директните и индиректни допаминови агонисти.

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

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

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

Основни ефекти върху ЦНС

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

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

QTc интервал

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

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчен брой добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по

време на лечението с оланзапин. Въпреки това, поради ограниченият опит при хора, оланзапин трябва да се прилага по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

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 стационарно състояние е определена като 1,8 % от дозата, приета от майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възрастни:

Много чести нежелани лекарствени реакции (>1 %), свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са били сънливост и наддаване на тегло, еозинофилия, повишени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вижте точка 4.4), глюкозурия, повишен апетит, замаяност, акапизия, паркинсонизъм (вижте точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходно асимптоматично повишение на нивата на серумните трансминази (вижте точка 4.4), обрив, астения, умора и едем.

В таблицата по-долу са изброени нежелани реакции и отклонения на лабораторни показатели, по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са определени, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)

Много редки ($< 1/10,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Изследвания

Много чести: Повишено ниво на пролактин¹

Нечести: Високо ниво на креатин фосфокиназа, повишен общ билирубин

С неизвестна честота: Повишено ниво на алкална фосфатаза

Сърдечни нарушения

Нечести: Брадикардия, удължен QTc интервал

С неизвестна честота: Камерна тахикардия / мъждене, внезапна смърт (вижте точка 4.4).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Еозинофилия

Нечести: Левкопения

С неизвестна

честота: Тромбоцитопения

Нарушение на нервната система

Много чести: Сомнолентност

Чести: Замаяност, акатизия², паркинсонизъм², дискинезия²

С неизвестна

честота: Гърчове, като в повечето от тези случаи има анамнеза за предшестващи гърчове или рискови фактори за появата им.; невролептичен малигнен синдром (вижте точка 4.4), дистония (включително окулогирация), тардивна дискинезия, симптоми на отнемане.³

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи запек и сухота в устата

С неизвестна честота: Панкреатит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: Изчакване началото на микцията

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив

Нечести: Реакции на фоточувствителност, алопеция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота: Рабдомиолиза

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Увеличаване на теглото

Чести: Повишено ниво на холестерол^{5,6}, повишено ниво на кръвната захар⁷, повишено ниво на триглицеридите^{5,8}, глюкозурия, повишен апетит

С неизвестна честота: Поява или декомпенсация известен на диабет, свързано понякога с кетоацидоза или диабетна кома, включително случаи с фатален изход (вижте точка 4.4), хипотермия

Съдови нарушения

Чести: Ортостатична хипотония

Нечести: Тромбемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза).

Ако няма докладвани случаи с конкретен продукт:

Случаи на венозен тромбемболизъм, включително случаи на белодробен емболизъм и случаи на тромбоза в дълбоките вени са съобщавани при прием на антипсихотици с неизвестна честота.

Ако има докладван случай с определен продукт:

Трябва да бъде посочена вероятността от развитие на венозен тромбемболизъм.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Астения, умора, едем

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Алергични реакции

Хепато-билиарни нарушения

Чести: Преходно, асимптоматично повишение на серумните трансаминази (АЛАТ, АСАТ), особено в началото на лечението (вижте точка 4.4).

С неизвестна честота: Хепатит (включващ хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: Приапизъм

¹ Свързаните с това клинични прояви (например гинекомастия, галакторея и увеличаване на бюста) са наблюдавани рядко. При повечето пациенти нивото се връща в референтни граници, без да се налага спиране на лечението.

² В клиничните проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при лекувани с оланзапин пациенти е била значително по-висока, но статистически не е значително по-различна от тази, наблюдавана при плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти се наблюдава по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози

халоперидол. Поради липса на подробна информация в анамнезата на пациента за епизоди на остри и късни екстрапирамидни двигателни нарушения, не може да се направи извод в настоящия момент, че оланзапин предизвиква по-малко случаи на тардивна дискинезия и/или други късни екстрапирамидни синдроми.

³ Симптоми като потене, безсъние, тремор, безпокойство, гадене и повръщане са докладвани при внезапно спиране на лечението с оланзапин.

⁴ Клинично значимо увеличаване на теглото е наблюдавано при всички групи по BMI, формирани на базата на теглото в началото на изпитването. Увеличаване на теглото $\geq 7\%$ от първоначалното тегло е много често и с 15% от първоначалното тегло - често. При дългосрочно прилагане на лекарствения продукт пациентите увеличават теглото си с 25% .

⁵ Слабо повишение в стойностите на липидите (общ холестерол, холестерол в LDL и триглицериди) е по-изразено при пациенти без анамнеза за нарушена липидна обмяна в началото на изпитването.

⁶ Наблюдава се при нормални изходни нива на холестерола на гладно ($< 5.17 \text{ mmol/l}$), които се увеличават до високи ($\geq 6.2 \text{ mmol/l}$). Промените в нивата на общия холестерол, измерени на гладно от гранични изходни ($\geq 5.17 - < 6.2 \text{ mmol}$) до високи ($\geq 6.2 \text{ mmol}$) са много чести.

⁷ Наблюдава се при нормални изходни нива на глюкоза на гладно ($< 5.56 \text{ mmol/l}$), които се увеличават до високи ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Промените в нивата на кръвната захар от гранични изходни ($\geq 5.56 - < 7 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) са много чести.

⁸ Наблюдава се при нормални изходни нива на триглицеридите на гладно ($< 1.69 \text{ mmol/l}$), които се увеличават до високи ($\geq 2.26 \text{ mmol/l}$). Промените в нивата на триглицеридите, измерени на гладно от гранични изходни ($\geq 1.69 \text{ mmol/l} - < 2.26 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 2.26 \text{ mmol/l}$) са много чести.

Продължителна експозиция (поне 48 седмици)

Процентът на пациентите, които са имали нежелани, клинично значими промени в покачване на теглото, глюкозата, общ/LDL/HDL холестерол или триглицериди се увеличава с течение на времето. При възрастни пациенти, които завършват 9-12 месечна терапия, степента на увеличение на средното ниво на глюкозата се понижава след около 4-6 месеца.

Специални групи пациенти

В клиничните проучвания при пациенти в старческа 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, повишена телесна температура, летаргия, еритема, зрителни халюцинации и инконтиненция на урината.

В клинични 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 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 броя на случаите на тремор, сухота в устата, увеличаване на апетита и увеличаване на

теглото. Нарушения в говора също са докладвани често. По време на лечението с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс, повишаване с > 7% от изходното телесно тегло се наблюдава при 17,4% от пациентите по време на лечение на острото състояние (до 6-тата седмица). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) по повод на профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е била свързано с повишаване на телесното тегло от > 7% спрямо изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото състояние (до 6-та седмица). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) по повод на профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство са свързани с повишаване на изходното телесно тегло със 7% при 39,9% от пациентите.

Деца и юноши

Оланзапин не е предназначен за лечение на деца и юноши под 18 годишна възраст. Въпреки че не са проведени клинични проучвания, чиито дизайн да направи паралелно сравнение на влиянието на оланзапин между юноши и възрастни, данните от проучвания при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

Следващата таблица обобщава нежеланите реакции, докладвани с по-висока честота при юноши (между 13-17 години), в сравнение с възрастни пациенти или нежелани реакции, наблюдавани само при краткосрочни клинични проучвания при юноши. Клинично значимо увеличаване на теглото ($\geq 7\%$) се среща по-често при юношеската популация, в сравнение с тази при възрастни, при сравнима експозиция. Степента на увеличаване на теглото и процентът на юношите, които имат значително повишение на теглото е по-голям при продължителна експозиция (поне 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. Термините за честота са определени, както следва:

Много чести ($\geq 10\%$)

Чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$).

| |
|--|
| Изследвания <i>Много чести:</i> Понижен общ билирубин, увеличен гама-глутамил трансептидаза (GGT), повишени плазмени нива на пролактин ⁹ . |
| Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност). |
| Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата |
| Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Увеличаване на теглото ¹⁰ , повишени нива на триглицеридите ¹¹ , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол ¹² |
| Хепато-билиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишени нива на серумните трансаминази (ALT/AST; вижте точка 4.4). |

⁹ Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от юношите.

¹⁰ Увеличаване на теглото с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло (kg) е много често, а повишаване с $\geq 15\%$ от изходното телесно тегло е често. При продължителна експозиция (поне 24 седмици), около половината от юношите достигнаха с $\geq 15\%$ и почти една трета

достигнаха с $\geq 25\%$ увеличение на изходното си телесно тегло. Между юношите средното увеличение на теглото е най-голямо при пациенти с изходно наднормено тегло и тези със затлъстяване.

¹¹ Наблюдават се при изходни нормални нива на гладно ($< 1.016 \text{ mmol/l}$), които се повишават до високи ($\geq 1.467 \text{ mmol/l}$) и промени при изходни нива на триглицериди, измерени на гладно от гранични ($\geq 1.016 \text{ mmol/l} - < 1.467 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 1.467 \text{ mmol/l}$).

¹² Промени в изходното ниво на общия холестерол, измерен на гладно от нормални ($< 4.39 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 5.17 \text{ mmol/l}$) са често наблюдавани. Много често се наблюдават промени в нивата на общия холестерол от изходни гранични ($\geq 4.39 - < 5.17 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 5.17 \text{ mmol/l}$).

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делир, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) кардиопулмонален арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от порядъка на 450 mg, но също е докладвано преживяване след остро предозиране с 1 500 mg.

Лечение на предозирането

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипсихотици АТС код: N05AH03.

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори (K_i ; <100 пМ) за серотонин 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори m₁ - m₅; алфа₁ адренергични; и хистаминови H₁ 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 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5 HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A 10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин потиска условния рефлекс на отбягване, което е тест, показателен за антипсихотичната активност, в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия – ефект, подсказващ нежелано повлияване на моторните функции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на тестване на анксиолитична активност.

Проучвания с позитрон-емисионна томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в еднократна перорална доза (10 mg) показва по-голямо свързване с 5HT_{2A}, в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез единична фотон-емисионна компютърна томография с емисия на единичен фотон (SPECT) при пациенти с шизофрения показва, че при пациентите чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациентите, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

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

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

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

В 12 месечно проучване на профилактика на рецидиви на манийни епизоди, при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически достоверно превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполярно разстройство.

Оланзапин също е показал статистически достоверно предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

При второ 12 месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, пациенти, при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, рандомизирани да получават оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е показал статистически сходна клинична

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

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

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна. Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният метаболит в кръвта е Ю-N-глюкуронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-десметил 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, времето полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

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

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

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

При пушачи с лекостепенна чернодробна дисфункция, времето на полуживот (39,3 часа) е удължено, а клирънсът (18,01/час) намален, аналогично на здрави непушачи (съответно 48,8 часа и 14,11/час).

При непушачи (мъже и жени) времето на полуживот е удължено (38,6 спрямо 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,71/час) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговото време на полуживот е твърде малка, в сравнение с общата интериндивидуална вариабилност. Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри при проучвания, проведени с европейци, японци и китайци.

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е в 93% при концентрации в рамките от 7 до около 1000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и α 1 –кисел гликопротеин.

Педиатрична популация

Юноши (между 13 и 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна на тази при възрастни. При клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е с около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Тези фактори вероятно водят до по-висока средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при еднократна доза) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачите са характерни за мощните невротропни: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, саливация и потискане увеличаването на теглото. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg (за мишки) и 175 mg/kg (за плъхове). Кучетата понесат еднократна перорална доза до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Към клиничните признаци спадат седирание, атаксия, тремор, повишена сърдечна честота, затруднено дишане, миоза, и анорексия. При маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а високите дози и до непълна загуба на съзнание.

Хронична токсичност

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

Хематологична токсичност:

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително дозо-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаляване на броя на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват, обаче, доказателства за костномозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения