

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100483/85/86/87
Разрешение №	67092-5, 12-11-2024
ВГ/МА/МР -	
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еголанза 5 mg филмирани таблетки
Еголанза 10 mg филмирани таблетки
Еголанза 15 mg филмирани таблетки
Еголанза 20 mg филмирани таблетки

Egolanza 5 mg film-coated tablets
Egolanza 10 mg film-coated tablets
Egolanza 15 mg film-coated tablets
Egolanza 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еголанза 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg оланзапин (под формата на 7,03 mg оланзапинов дихидрохлорид трихидрат).

Еголанза 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg оланзапин (под формата на 14,06 mg оланзапинов дихидрохлорид трихидрат).

Еголанза 15 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg оланзапин (под формата на 21,09 mg оланзапинов дихидрохлорид трихидрат).

Еголанза 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg оланзапин (под формата на 28,12 mg оланзапинов дихидрохлорид трихидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Еголанза 5 mg съдържа 40,98 mg лактоза монохидрат
Всяка филмирана таблетка Еголанза 10 mg съдържа 81,97 mg лактоза монохидрат
Всяка филмирана таблетка Еголанза 15 mg съдържа 122,95 mg лактоза монохидрат
Всяка филмирана таблетка Еголанза 20 mg съдържа 163,94 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Еголанза 5 mg филмирани таблетки

Жълти, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и със стилизирано „Е“ и код „402“ от другата страна. Дължината на филмираната таблетка е около 9,0 mm. Ширината на филмираната таблетка е около 4,0 mm.



Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Еголанза 10 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, със стилизирано „Е“ и код „404“ от едната страна. Диаметърът на филмираната таблетка е около 9,0 mm.

Еголанза 15 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, със стилизирано „Е“ и код „405“ от едната страна. Диаметърът на филмираната таблетка е около 10,0 mm.

Еголанза 20 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, със стилизирано „Е“ и код „406“ от едната страна. Диаметърът на филмираната таблетка е около 11,0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на клинично подобрене по време на продължителната терапия 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. т. 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

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

Маниен епизод: Началната доза е 15 mg еднократно дневно при монотерапия или 10 mg дневно при комбинирано лечение (вж. т. 5.1).

Профилактика на рецидив при биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/дневно. За пациентите, които получават оланзапин за лечение на манийни епизоди, се препоръчва продължаване на терапията за предотвратяване на рецидив при същата доза. Ако настъпи нов маниен, комбиниран или депресивен епизод, лечението с оланзапин трябва да бъде продължено (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнителна терапия за лечение на промените в настроението ако е клинично показано.



По време на лечението на шизофрения, маниен епизод или превенция на рецидив при биполарно разстройство дневната доза може постепенно да бъде коригирана въз основа на индивидуалното клинично състояние в рамките на 5-20 mg/дневно. Увеличение на дозата над препоръчителната начална доза се препоръчва само след съответната клинична преоценка и това трябва да се направи на интервали не по-малки от 24 часа. При преустановяване на лечението с оланзапин трябва да се има предвид постепенно намаляване на дозата.

Специални популации

Старческа възраст

По-ниска начална доза (5 mg/дневно) не е показана в обичайната практика, но трябва да се обмисли при пациенти над 65-годишна възраст, когато клиничните фактори дават основание за това (вж. точка 4.4).

Бъбречни и/или чернодробни увреждания

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

Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон обикновено не е необходимо да се променят при непушачи спрямо пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. точка 4.5).

Когато са налице повече от един фактор, който може да доведе до забавяне на метаболизма (женски пол, старческа възраст, непушач), трябва да се обмисли намаляване на началната доза. Увеличаването на дозата, когато е показано, трябва да става постепенно при такива пациенти. (Вж. точки 4.5 и 5.2).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

Оланзапин може да се дава независимо от храненето, тъй като абсорбцията му не зависи от храната.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.

Пациенти, при които е известно, че има риск от закритоъгълна глаукома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



По време на антипсихотичното лечение, подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва да се проследяват внимателно през този период.

Психози, свързани с деменция и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба при пациенти с психози, свързани с деменция и/или поведенчески нарушения, поради увеличение в смъртността и риска за мозъчно-съдови инциденти. При плацебо-контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психози, свързани с деменция и/или нарушено поведение, се наблюдава двукратно увеличение в честотата на смъртен изход при лекуваните с оланзапин пациенти в сравнение с пациентите на плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата честота на летален изход не е била свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност включват възраст >65 години, дисфагия, седиране, малнутриция и дехидратация, белодробни състояния (например, пневмония с или без аспирация) или едновременно употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин в сравнение с третираните с плацебо пациенти, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания са съобщавани мозъчно-съдови нежелани събития (МНС, например инсулт, преходна исхемична атака), включително с фатален край. Налице е трикратно увеличение на МНС при пациенти, лекувани с оланзапин в сравнение с пациенти на плацебо (съответно 1,3% спрямо 0,4%). При всички пациенти, лекувани с оланзапин и плацебо, които са получили мозъчно-съдов инцидент е имало предшестващи рискови фактори. Възраст >75 години и съдова деменция или деменция от смесен тип са установени като рискови фактори за МНС във връзка с лечението с оланзапин. Ефективността на оланзапин не е установена в тези проучвания.

Болест на Паркинсон

Не се препоръчва приложението на оланзапин при лечение на психози, свързани с допаминовите агонисти при пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон. В клинични проучвания влошаване на Паркинсоновата симптоматика и халюцинации са съобщавани много често и по-често в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8) и оланзапин не е бил по-ефективен от плацебо в лечението на психотични симптоми. В тези проучвания пациентите първоначално са стабилизирани с най-ниската ефективна доза от антипаркинсоновия лекарствен продукт (допаминов агонист) и са продължили приема на същия антипаркинсонов продукт и дозировки по време на цялото проучване. Приложението на оланзапин е започнато в доза 2,5 mg/дневно, след което е бил титриран до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

Малигнен невролептичен синдром (МНС)

МНС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотици. Рядко са съобщавани случаи на МНС и във връзка с приложението на оланзапин. Клиничните изяви на МНС са хиперпирексия, мускулна ригидност, променен ментален статус и обективни данни за автономна нестабилност (неправилен пулс или кръвно налягане, тахикардия, диафореза и аритмия). Допълнителни признаци може да включват увеличена креатин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза) и



остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци или симптоми, които са показателни за МНС или прояви необяснима висока температура без допълнителни клинични изяви на МНС, приемът на всички антипсихотични лекарства, включително оланзапин трябва да бъде спрян.

Хипергликемия и диабет

Хипергликемия и/или развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, се съобщава нечесто, включително няколко фатални случая (вж. точка 4.8). В някои случаи се съобщава за предходно увеличение на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се подходящо клинично проследяване в съответствие с използваните антипсихотични ръководства, например измерване на нивото на глюкозата в началото на лечението, 12 седмици след началото и след това - веднъж годишно. Пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително оланзапин, трябва да бъдат наблюдавани за поява на признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва редовно да бъдат проследявани за влошаване на глюкозния контрол. Теглото трябва да се проследява редовно, например в началото на лечението, 4, 8 и 12 седмици след началото, а след това - всяко тримесечие.

Промени в липидните нива

Нежелани промени в липидите може да се наблюдават при пациентите, лекувани с оланзапин при плацебо-контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Липидните промени трябва да се третират с подходящи клинични мерки, особено при дислипидемични пациенти и пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. При пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително с Еголанза, трябва редовно да се проследяват нивата на липиди в съответствие с използваните антипсихотични ръководства, например в началото на лечението, 12 седмици след началото, а след това - на всеки 5 години.

Антихолинергична активност

Докато оланзапин показва антихолиергична активност *in vitro*, опитът по време на клиничните проучвания показва ниска честота на свързаните събития. Но тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващо заболяване е ограничен, трябва да се внимава когато се предписва на пациенти с простатна хипертрофия или паралитичен илеус и свързани състояния.

Чернодробна функция

Преходни, асимптоматични повишения на чернодробните аминотрансфери, (АЛАТ), (АСАТ) се наблюдава често, особено в началото на лечението. Необходимо е повишено внимание и последващо проследяване при пациенти с повишени стойности на АЛАТ и/или АСАТ, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, при пациенти с предшестващи състояния, свързани с ограничен чернодробен функционален резерв и при пациенти, които са лекувани с потенциално хепатотоксични лекарства. В случаите на диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или чернодробно нарушение от смесен тип), лечението с оланзапин трябва да се преустанови.



Неутропения

Повишено внимание е необходимо при пациенти с намален брой на левкоцитите и/или неутрофилите поради някаква причина, при пациенти, които приемат лекарства, за които е известно, че причиняват неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирана депресия на костния мозък/токсичност, при пациенти с депресия на костния мозък, причинена от съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия и при пациенти с хиперезинофилни състояния или с миелопролиферативно заболяване. Неутропенията обикновено се наблюдава често когато едновременно се прилагат оланзапин и валпроат (вж. точка 4.8).

Преустановяване на лечението

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, безпокойство, гадене или повръщане са съобщавани рядко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) при внезапно спиране приема на оланзапин.

QT интервал

В клинични проучвания клинично значимите удължавания на QTc интервала (корекция на Fridericia за QT [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след първоначалната изходна стойност при пациенти с изходен QTcF < 500 msec) са били нечести (0,1% до 1%) при пациенти, лекувани с оланзапин без значими разлики, свързани с кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче да се внимава когато се предписва оланзапин с лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с наследствен синдром на удължения QT интервал, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия.

Тромбоемболизъм

Нечесто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) се съобщава за временна връзка между лечението с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Причинно-следствена връзка между появата на венозен тромбоемболизъм и лечението с оланзапин не е установена. Но тъй като пациентите с шизофрения често се представят с придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, всички възможни рискови фактори за ВТЕ, например обездвижване на пациентите, трябва да се установят и да се вземат предпазни мерки.

Обща активност на ЦНС

Предвид на първичните ефекти на оланзапин върху ЦНС, повишено внимание е необходимо когато се приема в комбинация с други централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин показва допаминов антагонизъм *in vitro*, той може да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или фактори, които могат да понижат гърчовия праг. Нечесто е съобщавана поява на гърчове при пациенти, лекувани с оланзапин. В повечето от тези случаи са съобщавани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.

Тардивна дискинезия



В сравнителни проучвания в рамките на една година или по-малко, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-малка честота на дискинезия, провокирана от лечението. Но рискът от тардивна дискинезия се увеличава при по-продължителен прием и поради това, ако се появят признаци или симптоми за това при пациенти на оланзапин, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Тези симптоми може временно да се влошат или дори да възникнат след прекъсване на лечението.

Постурална хипотония

Постурална хипотония е наблюдавана нечесто при пациенти в старческа възраст в клинични проучвания с оланзапин. Препоръчва се периодично измерване на кръвното налягане при пациенти над 65-годишна възраст.

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетинговите проучвания за оланзапин са съобщавани случаи на внезапна сърдечна смърт при пациенти на оланзапин. В едно ретроспективно наблюдателно кохортно проучване рискът за предполагаема внезапна сърдечна смърт при пациенти, лекувани с оланзапин е бил приблизително два пъти по-висок от риска при пациенти, които не употребяват антипсихотици. В проучването рискът с оланзапин е бил сравним с риска при атипични антипсихотици, включени в обобщения анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучванията при пациенти на възраст 13 и 17 години са показали различни нежелани реакции, включително покачване на теглото, промени в метаболитните параметри и увеличени нива на пролактина (вж. точка 4.8 и 5.1).

Лактоза

Таблетките Еголанза съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания, като галактозна непоносимост, тотална лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2



Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до намаляване концентрациите на оланзапин. Наблюдава се само леко до умерено увеличение на клирънса на оланзапин. Клиничните последиствия вероятно са ограничени, но се препоръчва клинично проследяване и може да се обмисли увеличаване на дозата оланзапин, ако е необходимо (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен инхибитор на CYP1A2, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличение на C_{max} на оланзапин след флувоксамин е 54% при жени непушачки и 77% при мъже пушачи. Средното увеличение в AUC на оланзапин е съответно 52% и 108%. Трябва да се обмисли по-ниска начална доза на оланзапин при пациенти, които приемат флувоксамин или някой друг инхибитор на CYP1A2, например ципрофлоксацин. Намаляване в дозата на оланзапин трябва да се обмисли, ако се започва лечение с инхибитор на CYP1A2.

Намаляване на бионаличността

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

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

Потенциално влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

Оланзапин не инхибира основните ензими на CYP450 *in vitro* (например 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Поради това никакви по-особени взаимодействия не се очакват, както и се доказва чрез проучванията *in vivo*, където не се установява инхибиране на метаболизма на следните активни вещества: трициклически антидепресанти (представени основно от пътя на CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Оланзапин не показва взаимодействие когато се прилага едновременно с литий или бипериден.

Терапевтичното проследяване на плазмените нива на валпроат не показват, че се налага коригиране на дозата валпроат след едновременното приложение с оланзапин.

Общо действие върху ЦНС

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

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



QTc интервал

Повишено внимание е необходимо при приложение на оланзапин едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да уведомят своя лекар, ако забременеят или възнамеряват да забременяват по време на лечението с оланзапин. Но поради това, че клиничният опит е ограничен, оланзапин трябва да се прилага по време на бременност само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск за плода.

При новородени бебета, изложени на антипсихотици (включително оланзапин) през третия триместър от бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Съобщавани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Кърмене

В проучване при кърмещи здрави жени оланзапин се излъчва с майчиното мляко. Средната експозиция на новородено (mg/kg) в равновесно състояние се изчислява на 1,8% от майчината доза оланзапин (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят новородените, ако приемат оланзапин.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Поради това, че оланзапин може да причини сомнолентност и замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай че им са налага да управляват машини, включително моторни превозни средства.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

Най-честите (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) съобщавани нежелани реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични проучвания, са сомнолентност, наддаване на тегло, еозинофилия, повишени стойности на пролактина, холестерола, глюкозата и триглицеридите (вж. точка 4.4), глюкозурия, повишен апетит, замаяност, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходно асимптоматично



увеличение на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, увеличена алкална фосфатаза, увеличена гама глутамилтрансфераза, увеличена пикочна киселина, увеличена креатинин фосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В представената таблица са изброени нежеланите реакции и лабораторните изследвания, които са били наблюдавани в спонтанните съобщения и в клиничните проучвания. В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции се представят в низходящ ред по отношение на сериозността им. Изброените термини за честота се дефинират 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).

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свръхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишение на теллото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2, 3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицеридите ^{2, 5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или обостряне на диабета, понякога свързано с кетоацидоза или кома, включително някои фатални случаи (вж. т. 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
Нарушения на нервната система				
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, за които в повечето случаи са съобщавани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Заекване ^{11, 13} Синдром на неспокойните крака ¹¹	Невролептичен малигнен синдром (вж. т. 4.4) ¹² Симптоми при прекъсване на лечението ^{7, 12}	
Сърдечни нарушения				



		Брадикардия Удължаване на QT _c интервала (вж. т. 4.4)	Камерна тахикардия/фибри- лация, внезапна смърт (вж. т. 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза, (вж. т. 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включително запек и сухота в устата	Подуване на корема ⁹ Хиперсалива- ция ¹¹	Панкреатит ¹¹	
Хепатобилиарни нарушения				
	Преходни, асимптоматични увеличения на чернодробните аминотрансфери- ази (АЛАТ, АСАТ), особено в началото на лечението (вж. т. 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или чернодробно нарушение от смесен тип) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Уринарна инконтиненция, задържане на урина, Колебание при уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				



				Синдром на отнемане на лекарството при новороденото (вж. т. 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Понижено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/ уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Увеличени плазмени нива на пролактин ⁸	Увеличена алкална фосфатаза ¹⁰ Високи нива на креатин фосфокиназа ¹¹ Увеличена гама глутамил трансфераза ¹⁰ Увеличена пикочна киселина ¹⁰	Увеличен общ билирубин		

¹ Клинично значимо покачване на теглото се наблюдава при всички изходни категории на Индекс на телесна маса (BMI). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни), покачване на теглото $\geq 7\%$ спрямо изходното телесно тегло е много често (22,2%), $\geq 15\%$ е често (4,2%) и $\geq 25\%$ нечесто (0,8%). Случаите на пациентите, които са повишили изходното си телесно тегло с $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ при дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) са били много чести (съответно 64,4 %, 31,7 % и 12,3 %).

² Средното увеличение в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) е по-голямо при пациенти без изходни данни за нарушение в липидната обмяна.

³ Наблюдавани са нормални изходни стойности на гладно ($< 5,17 \text{ mmol/l}$), които са се увеличили до високи нива ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Промените в стойностите на общия холестерол на гладно от изходно гранично ниво ($\geq 5,17 - < 6,2 \text{ mmol/l}$) до високи нива ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) са били много чести.



⁴ Наблюдавани са нормални изходни стойности на гладно ($<5,56 \text{ mmol/l}$), които са се увеличили до високи нива ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Промените в стойностите на глюкозата на гладно от изходно гранично ниво ($\geq 5,56 - < 7 \text{ mmol/l}$) до високи нива ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) са били много чести.

⁵ Наблюдавани са нормални изходни стойности на гладно ($<1,69 \text{ mmol/l}$), които са се увеличили до високи нива ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$). Промените в стойностите на триглицеридите на гладно от изходно гранично ниво ($\geq 1,69 - < 2,26 \text{ mmol/l}$) до високи нива ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$) са били много чести.

⁶ В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациентите, лекувани с оланзапин е била числено по-висока, но не и статистически значимо различна от плацебо групата. Пациентите, лекувани с оланзапин са имали по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрираните дози на халоперидол. При липса на подробна информация за предшестваща анамнеза за индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения, не може да се заключи, че понастоящем оланзапин предизвиква по-малко тардивна дискинезия и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

⁷ Остри симптоми, като потене, безсъние, тремор, безпокойство, гадене и повръщане са съобщавани когато приемът на оланзапин се спре внезапно.

⁸ В клинични проучвания в рамките на 12 седмици плазмените концентрации на пролактин са надхвърляли горната граница на нормата при около 30% от пациентите, лекувани с оланзапин с нормални изходни нива на пролактин. При повечето от тези пациенти повишенията като цяло са били леки и са останали под два пъти горната граница на нормата.

⁹ Нежеланата реакция е идентифицирана от клиничните проучвания в Интегрираната база данни за Оланзапин.

¹⁰ Както е оценето от измерените стойности в клиничните проучвания в Интегрираната база данни за Оланзапин.

¹¹ Нежеланата реакция е идентифицирана от спонтанните доклади при пост-маркетингови проучвания, а честотата определена, като е използвана Интегрираната база данни за Оланзапин.

¹² Нежеланата реакция е идентифицирана от спонтанните доклади при пост-маркетингови проучвания, честотата определена на горната граница на 95% доверителен интервал, като е използвана Интегрираната база данни за Оланзапин.

¹³ Изброени нежелани лекарствени реакции, наблюдавани след употреба на оланзапин за перорално приложение и интрамускулно приложение с продължително действие, които могат също да възникнат при употреба на оланзапин за интрамускулно приложение с бързо действие.

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

Процентът от пациентите, които имат нежелани, клинично значими промени в увеличение на тегло, глюкоза, общ/LDL/HDL холестерол или триглицериди, се



увеличава с времето. При възрастни пациенти, които са преминали 9-12 месечен курс на лечение, степента на увеличение в средната кръвна глюкоза намалява след приблизително 6 месеца.

Допълнителна информация за специални популации

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

В клинични проучвания при пациенти с лекарствено-индуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болест на Паркинсон, често са съобщавани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации с по-голяма честота отколкото при плацебо.

В едно клинично проучване при пациенти с биполярна мания комбинираната терапия с валпроат и оланзапин е предизвикала възникване на неутропения от порядъка на 4,1%; потенциално допринасящ фактор могат да бъдат високите плазмени нива на валпроат. Оланзапин, прилаган с литий или валпроат, води до увеличена честота ($\geq 10\%$) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и увеличаване на тегло. Нарушения на речта също са често съобщавани. По време на лечението с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс е наблюдавано увеличение с $\geq 7\%$ спрямо изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острата фаза на лечението (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за превенция на рецидив при пациенти с биполярно нарушение е свързана с увеличение от $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18-годишна възраст. Въпреки че няма проведени клинични проучвания за сравнение между юноши и възрастни, данните от проучванията сред юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни пациенти.

В таблицата по-долу са обобщени нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при юноши (на възраст 13-17 години) в сравнение при възрастни пациенти или нежелани реакции, установени само по време на краткосрочните клинични проучвания при юноши. Клинично значимо увеличение на теглото ($\geq 7\%$) вероятно се наблюдава по-често сред юношите отколкото при възрастни индивиди при сравними експозиции. Степента на повишение на теглото и съотношението на юноши пациенти, които имат клинично значимо покачване в теглото са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици) в сравнение с краткосрочна експозиция.

В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността им. Изброените термини за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).



Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото ¹³ , повишени нива на триглицеридите ¹⁴ , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерола ¹⁵
Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седиране (включва: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения <i>Много чести:</i> Увеличение на нивата на чернодробни аминотрансфери (АЛАТ/АСАТ; вж. точка 4.4).
Изследвания <i>Много чести:</i> намален общ билирубин, увеличена ГГТ, увеличени плазмени нива на пролактин ¹⁶ .

¹³ След кратко лечение (средна продължителност 22 дни) покачване на теглото $\geq 7\%$ спрямо изходните стойности (в kg) е много често (40,6 %), $\geq 15\%$ от изходното телесно тегло е често (7,1 %) и $\geq 25\%$ е често (2,5 %). При продължителна експозиция (поне 24 седмици), 89,4 % са повишили теглото си с $\geq 7\%$, 55,3 % с $\geq 15\%$ и 29,1 % с $\geq 25\%$ спрямо изходните стойности.

¹⁴ Наблюдавани са нормални изходни стойности на гладно ($< 1,016 \text{ mmol/l}$), които са се увеличили до високи нива ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$) и промените в стойностите на триглицеридите на гладно от изходно гранично ниво ($\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$) до високи нива ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$).

¹⁵ Промени в общия холестерол на гладно от нормалните изходни стойности ($< 4,39 \text{ mmol/l}$) до високи нива ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) са наблюдавани често. Промените в стойностите на общия холестерол на гладно от изходно гранично ниво ($\geq 4,39 - < 5,17 \text{ mmol/l}$) до високи нива ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) са били много чести.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Много чести симптоми на предозиране ($> 10\%$ честота) включват тахикардия, ажитация/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и намалена степен на съзнание, варираща от седация до кома.

Други значими последици на предозиране включват делир, конвулсии, кома, верооятен малигнен невролептичен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертермия, хипотония, сърдечни аритмии ($< 2\%$ от случаите на предозиране) и сърдечна



белодробен арест. Фатални случаи са съобщавани при остро предозиране с ниски дози от 450 mg, но също така са съобщени случаи за преживяване на остро дозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.

Поведение при предозиране

Не съществува специфичен антидот за оланзапин. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Стандартните процедури за справяне с предозирането (например стомашна промивка, приложение на активен въглен) могат да бъдат показани. Наблюдавано е, че едновременното приложение на активен въглен намалява оралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Симптоматичното лечение и проследяване на функциите на жизнените органи трябва да се приложи според клиничната картина, включително лечение на хипотонията и циркулаторния шок и поддръжка на дихателната функция. Не използвайте адреналин, допамин или други симпатикомиметици с бета-агонистична активност, тъй като бета стимулацията може да влоши хипотонията. Сърдечно-съдово проследяване е необходимо за установяване на възможни аритмии. Стриктното медицинско наблюдение и мониторинг трябва да продължат докато пациентът не се възстанови.

Педиатрична популация

Няма данни по отношение на деца и юноши.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, Антипсихотици, Диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05A H03.

Механизъм на действие

Оланзапин е антипсихотик, антиманийно средство и средство за стабилизиране на настроението, който показва широк фармакологичен профил посредством няколко рецепторни системи.

Фармакодинамични ефекти

В предклинични проучвания оланзапин показва диапазон от рецепторни афинитети (K_i ; <100 nM) към 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃- и 5HT₆- серотонина; D₁, D₂, D₃, D₄, и D₅ допамина; холиергични мускаринови рецептори m₁-m₅; α_1 адренергични; и хистамин H₁ рецептори. Проучванията върху животинското поведение с оланзапин показват 5HT, допамин и холинергичен антагонизъм в съответствие с профила за рецепторно свързване. Оланзапин показва по-голям афинитет *in vitro* за 5HT₂ серотонина в сравнение с D₂ допамина и по-голяма 5HT₂ отколкото D₂ активност при *in vivo* модели. Електрофизиологичните проучвания показаха, че оланзапин селективно намалява импулсите на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, докато оказва малък ефект върху стриаталните (A9) пътища, включени в моторната функция. Оланзапин намалява условния отговор на избягване, представляващ индикативен тест за антипсихотична активност, при дози под тези, предизвикващи каталепсия, като този



ефект е показателен за нежелани реакции от страна на двигателния апарат. За разлика от други антипсихотични средства, оланзапин повишава отговора в "анксиолитичния" тест.

При еднократна перорална доза (10 mg) в проучване с позитронно-емисионната томография (PET) при здрави доброволци оланзапин предизвиква по-многобройно заемане на 5HT_{2A}-отколкото D₂-допаминови рецептори. В допълнение към това, в проучване с еднократна фотонно-емисионна компютърна томография (SPECT) при шизофренни пациенти се установи, че пациентите, отговарящи на оланзапин имат по-малко заемане на стриаталните D₂-рецептори отколкото други пациенти, отговарящи на някои антипсихотици и рисперидон, като са сравними с пациентите, отговарящи на клозапин.

Клинична ефикасност и безопасност

В две от две проучвания, контролирани с плацебо, и в две от три проучвания, контролирани със сравнителен продукт, при над 2 900 пациенти с шизофрения, проявяващи положителни и отрицателни симптоми, оланзапин е свързан със статистическо значимо подобрене както в отрицателните, така и в положителните симптоми.

В едно международно, двойно-сляпо, сравнително проучване на шизофренията, шизоафективните и свързаните нарушения, което включва 1 481 пациенти с вариращи степени на асоцииран депресивен синдром (изходна средна стойност от 16,6 по скалата за оценка на депресията на Montgomery-Asberg), проспективният вторичен анализ на промяната в скалата на настроението от изходно ниво до крайната точка показва статистическо значимо подобрене ($P = 0,001$) в полза на оланзапин (-6,0) спрямо халоперидол (-3,1).

При пациенти с манийни или смесени епизоди на биполарно разстройство оланзапин е показал по-висока ефективност спрямо плацебо и валпроат семинарий (дивалпроекс) в намаляването на манийните симптоми в рамките на 3 седмици. Оланзапин също така е показал сравними резултати за ефективност спрямо халоперидол по отношение пропорцията на пациентите със симптоматична ремисия от мания и депресия на 6-та и 12-та седмица. В проучване със съпътстваща терапия при пациенти, лекувани с литий или валпроат за поне 2 седмици добавянето на оланзапин 10 mg (едновременна терапия с литий или валпроат) доведе до по-голямо намаление на симптомите на мания в сравнение с монотерапията с литий или валпроат след 6 седмици.

В 12-месечно проучване за предотвратяване на рецидив при пациенти с манийни епизоди, които са постигнали ремисия с оланзапин и впоследствие са рандомизирани за прием на оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство пред плацебо по отношение на първичната крайна цел, а именно биполарен рецидив. Оланзапин също така е показал статистически значимо превъзходство пред плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви на мания или рецидиви на депресия.

Във второ 12-месечно проучване за профилактика на рецидиви при пациенти с манийни епизоди, които са постигнали ремисия с комбинация от оланзапин и литий и впоследствие са рандомизирани за самостоятелен прием на оланзапин или литий, оланзапин е показал статистически значима не по-слаба ефективност спрямо литий.



първичната крайна точка, а именно биполярен рецидив (оланзапин 30,0%, литий 38,3%; $P = 0,055$).

В едно 18-месечно проучване със съпътстваща терапия при пациенти с манийни или смесени епизоди, стабилизирани с оланзапин плюс стабилизатор на настроението (литий или валпроат), продължителната съпътстваща терапия с оланзапин и литий или валпроат не е била статистически значимо по-ефективна спрямо самостоятелното приложение на литий или валпроат по отношение отлагане на биполярния рецидив, дефиниран според синдромни (диагностични) критерии.

Педиатрична популация

Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст между 13 и 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и мания, свързана с биполярно разстройство (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е бил използван в гъвкава дозировка с начална доза 2,5 mg и варираща до 20 mg/дневно. По време на лечението с оланзапин юношите са увеличили значимо теглото си в сравнение с възрастните пациенти. Степента на промените в общия холестерол на гладно, LDL холестерол, триглицериди и пролактин (вж. точки 4.4 и 4.8) е била по-голяма при юношите в сравнение с възрастните индивиди. Няма контролирани данни по отношение поддържането на ефекта или за дългосрочната безопасност (вж. точки 4.4 и 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение, като достига пикови плазмени концентрации в рамките на 5 до 8 часа. Абсорбцията не се повлиява от храна. Абсолютната перорална бионаличност, в сравнение с интравенозното приложение не е определена.

Разпределение

Степента на свързване към протеините на оланзапин е около 93% при концентрация в диапазона от около 7 до около 1 000 ng/ml. Оланзапин се свързва предимно към албумин и алфа-кисел гликопротеин.

Биотрансформация

Оланзапин се метаболизира в черния дроб посредством конюгация и окисление. Главният циркулиращ метаболит е 10-N-глюкуронид, който не преминава кръвно-мозъчната бариера. Цитохромите P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 спомагат за образуването на N-дезметил и 2-хидроксиметил метаболити; и двата показват значимо по-ниска фармакологична активност *in vivo* в сравнение с оланзапин в проучвания с животни. Преобладаващата фармакологична активност е от изходната молекула оланзапин.

Елиминиране

След перорално приложение средният терминален полуживот на елиминиране на оланзапин при здрави индивиди варира в зависимост от възрастта и пола.

При здрави индивиди в старческа възраст (над 65 години) спрямо индивиди в ненапреднала възраст средният елиминационен полуживот е удължен (51,8 спрямо 33,8



часа), а клирънсът е намален (17,5 спрямо 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, наблюдавана при индивиди в старческа възраст е в рамките на тази за индивидите в ненапреднала възраст. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 години приложението в дози от 5 до 20 mg/ден не е свързано с някакъв изявен профил на нежелани реакции.

При жени спрямо мъже средният елиминационен полуживот е удължен в известна степен (36,7 спрямо 32,3 часа), а клирънсът е намален (18,9 спрямо 27,3 l/час). Но оланзапин (5-20 mg) показва сравним профил на безопасност при пациентите от женски пол (n=467) както при пациентите от мъжки пол (n=869).

Бъбречно увреждане

При пациенти бъбречни нарушения (клирънс на креатинина <10 ml/min) спрямо здрави индивиди не е имало значима разлика в средния елиминационен полуживот (37,7 спрямо 32,4 часа) или клирънс (21,2 спрямо 25,0 l/час). Проучване върху баланса на масата показва, че около 57% от радиомаркирания оланзапин се установява в урината, предимно под формата на метаболити.

Чернодробно увреждане

Малко проучване за влиянието на нарушената функция на черния дроб при 6 пациенти с клинично значима цироза (клас А (n=5) и клас В (n=1) по Child Pugh), установява слаб ефект върху фармакокинетиката на оланзапин, приложен перорално (2,5–7,5 mg единична доза): при пациентите с умерена до тежка чернодробна дисфункция е леко завишен системенният клирънс и е по-кратък елиминационният полуживот в сравнение с пациентите без чернодробна дисфункция (n=3). По голям е броят на пациентите, които са пушачи с цироза (4/6; 67 %), от този на пациенти без чернодробна дисфункция (0/3; 0 %).

Пушене

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при индивиди в старческа възраст спрямо млади индивиди, при жени спрямо мъже и при непушачи спрямо пушачи. Но степента на влияние на възрастта, пола или тютюнопушенето върху клирънса на оланзапин и неговия полуживот е малка в сравнение с общата вариабилност между индивидите.

В проучване на индивиди от бялата раса, Япония и Китай не е наблюдавана разлика във фармакокинетичните параметри сред трите популации.

Педиатрична популация

Юноши (на възраст от 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е сходна при юноши и възрастни индивиди. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е около 27% по-висока при юноши. Демографските разлики между юноши и възрастни индивиди включват по-ниско средно телесно тегло и по-малко юноши са били пушачи. Подобни фактори вероятно допринасят за по-голямата средна експозиция, наблюдавана при юношите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (еднодозова) токсичност



Признаци на перорална токсичност при гризачи са характерни за потентни невролептични лекарства: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулсии, саливация и депресивно повишаване на телото. Средните летални дози са приблизително 210 mg/kg (мишки) и 175 mg/kg (плъхове). Кучетата са понасяли единични перорални дози до 100 mg/kg без да настъпи смърт. Клиничните белези са включвали седация, атаксия, тремори, ускорена сърдечна честота, задух, миоза и анорексия. При маймуни единични перорални дози до 100 mg/kg са довели до отпадналост и при по-високи дози - до полусъзнание.

Токсичност при многократно приложение

В проучвания с продължителност до 3 месеца при мишки и до 1 година при плъхове и кучета доминиращите ефекти бяха депресия на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Поносимост се разви по отношение на потискането на ЦНС. Показателите на растежа бяха намалени при високите дози. Обратимите ефекти в съответствие с повишения пролактин при плъховете включваха намалено тегло на яйчниците и матката, както и морфологични промени във вагиналният епител и млечната жлеза.

Хематологична токсичност

Бяха установени ефекти върху хематологичните показатели във всеки един от видовете, включително свързано с дозата намаление на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаляване броя на левкоцитите при плъхове, но въпреки това не бяха установени доказателства за костно-мозъчна токсичност. Обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия се разви при няколко кучета, третирани с 8 или 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12- до 15- пъти по-висока в сравнение с клиничната доза от 12 mg). При цитопенични кучета нямаше нежелани реакции върху клетките предшественици и пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенни ефекти. Седацията повлия половата активност на мъжките плъхове. Естрогенните цикли бяха засегнати при дози от 1.1 mg/kg (3-пъти максималната човешка доза), а репродуктивните показатели бяха повлияни при плъхове с доза от 3 mg/kg (9 пъти максималната човешка доза). В поколението на плъхове третирани с оланзапин бяха наблюдавани забавяне на феталното развитие и преходно намаление на нивата на активност на поколението.

Мутагенност

Оланзапин не е мутагенен или кластогенен при пълната гама от стандартни тестове, които включваха тестове за мутации при бактерии и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

Карциногенност

Въз основа на резултатите от проучванията върху мишки и плъхове, беше заключено, че оланзапин не е карциногенен.

Оценка на риска за околната среда (ОРС)



Използването на Еголанза в съответствие с продуктова информация не би трябвало да причини неприемливо увреждане на околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Еголанза 5 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката:

Микrokристална целулоза

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Хинолиново жълто (E 104)

Опадрай-Y-1-7000 бял (хипромелоза, титаниев диоксид (E 171), макрогол 1400)

Еголанза 10 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката:

Микrokристална целулоза

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Хинолиново жълто (E 104)

Опадрай-Y-1-7000 бял (хипромелоза, титаниев диоксид (E 171), макрогол 1400)

Еголанза 15 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката:

Микrokристална целулоза

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Хинолиново жълто (E 104)

Опадрай-Y-1-7000 бял (хипромелоза, титаниев диоксид (E 171), макрогол 1400)

Еголанза 20 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката:

Микrokристална целулоза

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат



Филмово покритие:

Хипромелоза

Хинолиново жълто (Е 104)

Опадрай-У-1-7000 бял (хипромелоза, титаниев диоксид (Е 171), макрогол 1400)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

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

Еголанза 5 mg филмирани таблетки

28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105 или 112 таблетки в картонена кутия в ОРА/АI/PVC //АI блистер.

Еголанза 10 mg филмирани таблетки

28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105 или 112 таблетки в картонена кутия в ОРА/АI/PVC //АI блистер.

Еголанза 15 mg филмирани таблетки

28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105 или 112 таблетки в картонена кутия в ОРА/АI/PVC //АI блистер.

Еголанза 20 mg филмирани таблетки

28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105 или 112 таблетки в картонена кутия в ОРА/АI/PVC //АI блистер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване

Няма специални изисквания.

Всяко неизползвано количество от лекарствения продукт или отпадъчен материал трябва да бъде унищожен в съответствие с локалните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.

Унгария



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еголанза 5 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20100483
Еголанза 10 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20100485
Еголанза 15 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20100486
Еголанза 20 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20100487

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

Дата на първо разрешаване: 22.07.2010 г.
Дата на последно подновяване: 24.01.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Септември, 2024 г.

