

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олфрекс 10 mg филмирани таблетки

Olfrex 10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120337
Разрешение №	68555 / 16-04-2025
BG/MA/MP -	
Датум на издаване №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 118,955 mg лактоза монохидрат (*Lactose monohydrate*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, овални филмирани таблетки с дължина около 10,3 mm, ширина около 5,6 mm и дебелина около 3,7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Шизофрения: Препоръчваната начална доза оланзапин е 10 mg дневно.

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза.

При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с



оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечението на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние в рамките на 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата, до нива над препоръчваната начална доза, се препоръчва след съответна клинична преоценка и трябва да става през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема без връзка с храненето, тъй като абсорбцията му не се повлиява от храната. Преустановяване приема на оланзапин трябва да се извършва чрез постепенно намаляване на дозата.

Педиатрична популация

Поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността, оланзапин **не се препоръчва** за употреба от деца и юноши под 18-годишна възраст. При краткосрочни проучвания извършени с пациенти в юношеска възраст е докладвано значимо увеличение на телесното тегло, изменения в нивата на липидите и пролактина в сравнение с изпитвания при възрастни пациенти. Наличните данни са описани в точка 4.8, точка 5.1 и точка 5.2, като препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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 възраст ≥ 65 години. Наличните данни са описани в точка 4.4.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане трябва да се има предвид по-ниска начална доза (5 mg дневно). В случай на умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh клас A или B) началната доза трябва да бъде 5 mg и да се увеличава с повишено внимание.

Пол

Началната доза и дозовия режим не е необходимо рутинно да се променят при жени, спрямо мъже.

Пушачи

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

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушач) трябва да се има предвид намаляване на началната доза. При тези пациенти повишаването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно и с повишено внимание. Вижте описаните данни в точки 4.5 и 5.2.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотично лечение подобрение в клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици. В този период пациентите трябва да бъдат наблюдавани.



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 (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза свързана с деменция и/или поведенчески нарушения е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите лекувани с оланзапин, в сравнение, с пациентите третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват: възраст (> 65 години), дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременно използване на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите лекувани с оланзапин в сравнение с плацебо-третираните пациенти независимо от тези рискови фактори. В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани събития (МНС, напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп) включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МНС при пациенти лекувани с оланзапин в сравнение с пациентите третирани с плацебо (съответно 1,3 % спрямо 0,4%). Всички пациенти лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови нежелани събития, са с предшестващи рискови фактори. Възраст > 75 години и съдово/смесен тип деменция са идентифицирани като рискови фактори за МНС във връзка с лечението с оланзапин. В тези проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

Използването на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист, не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8), а оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизирани с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозировката им по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg дневно и титриран до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

Рядко е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет (понякога свързан с кетоацидоза или кома) включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на телото, което може да бъде предразполагащ фактор. Пациентите лекувани с антипсихотични средства, включително с Олфрекс, трябва да се наблюдават за симптоми на хипергликемия (полидипсия, полиурия, полифагия и слабост).

За пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се извършва мониторинг на нивата на глюкозата и телесното тегло.



Промени в липидите

При пациенти лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични изпитвания (вж. точка 4.8) се наблюдават нежелани промени в липидите. Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите лекувани с антипсихотични средства (включително с Олфрекс) трябва да се мониторира редовно нивата на липидите.

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно безсимптомно повишаване на чернодробните трансаминази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST) - особено в началото на лечението. При пациенти с повишени ALT и/или AST, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти се изисква повишено внимание.

В случай на повишаване на ALT и/или AST по време на лечението е необходимо проследяване и евентуално обмисляне на намаляване на дозата.

Лечението с оланзапин трябва да бъде **преустановено** в случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане).

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (*QT* корекция *Fridericia* [*QTcF*] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно *QTcF* < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Както и при другите антипсихотични лекарствени продукти е необходимо 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, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагнезиемия.

Тромбоемболизъм

Много рядко (< 0,01%) се съобщава за връзка във времето между лечение с оланзапин



венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозния тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, което налага да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр. обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които могат да намалят гърчовия праг. Рядко са докладвани случаи на гърчове при такива 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 лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациенти лекувани 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

При извършване на клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст не често е наблюдавана ортостатична хипотония. При лечение с оланзапин на пациенти над 65 годишна възраст, както и при останалите антипсихотични средства, се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане.

Внезапна сърдечна смърт

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

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 12 и 18 години показват различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не се проучвани дългосрочните последствия от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Проучвания за 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 изо-ензим 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 обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изо-ензими *in vitro* (напр. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Липсата на взаимодействие се потвърждава в *in vivo* проучвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от следните активни вещества: трициклични антидепресанти (повлияващи предимно групата CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

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

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

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти потискащи действието на централната нервна система.

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма добре контролирани проучвания върху бременни жени.



Поради ограниченият опит при хора, оланзапин трябва да се прилага по време на бременност, само ако потенциалната полза превишава потенциалния риск за плода, като препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите на оланзапин върху способността за шофиране и работа с машини.

Олфрекс може да доведе до появата на сънливост или замаяност.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за това в случай на работа с машини и управление на моторни превозни средства.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възрастни

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

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. Честотата на нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), не чести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000\%$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
			Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система			



Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за Гърчове. Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4)
			Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване ⁷
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QTc (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фото чувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Инконтиненция на урината	Затруднено уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			



			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸		Висока креатинфосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

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

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

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

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

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

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

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

⁸В клинични проучвания до 12 седмици плазмените концентрации на пролактин превишават горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30 % от лекуваните с оланзапин пациенти, които имат нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти повишенията на стойностите обикновено са умерени и остават под двукратната стойност на горната граница на нормалния диапазон. При пациенти с шизофрения средните промени в нивото на пролактин намаляват при продължително лечение, докато при пациенти с други



диагнози са наблюдавани незначителни увеличения. Средните промени са умерени. В повечето случаи при пациентите, лекувани с оланзапин, потенциално свързаните с гърдата и менструалния цикъл клинични прояви (напр. аменорея, уголемяване на гърдите, галакторея при жените и гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъжете) са нечести. Потенциално свързаните със сексуалната функция нежелани реакции (напр. еректилна дисфункция при мъже и намалено либидо при двата пола) са наблюдавани често.

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

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

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

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

Деца и юноши

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години.

Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

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

При всяко групиране (в зависимост от честотата) нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва:

много чести ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$).



Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести: Повишаване на телото⁹, повишени нива на триглицериди¹⁰, повишен апетит.</i> <i>Чести: Повишени нива на холестерол¹¹</i>
Нарушения на нервната система <i>Много чести: Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</i>
Стомашно-чревни нарушения <i>Чести: Сухота в устата</i>
Хепато-билиарни нарушения <i>Много чести: Повишения на чернодробните трансаминази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</i>
Изследвания <i>Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹².</i>

⁹След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 22 дни) повишаване на телото $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло (kg) е много често (40,6 %), $\geq 15\%$ от изходното телесно тегло е често (7,1 %), а $\geq 25\%$ е често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 % наддават $\geq 7\%$, 55,3 % наддават $\geq 15\%$, а 29,1 % наддават $\geq 25\%$ от изходното си телесно тегло.

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

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

¹²Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана

нежелана реакция директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

ул. „Дамян Груев“ № 8

София 1303

тел. +359 2 8903417

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

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



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

Терапевтични мерки

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

Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на жизнените функции в съответствие с клиничното състояние, включително и лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и 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. Мониторирането на сърдечно-съдовата система е необходимо за улавяне на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониторинг трябва да продължат до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини
АТС код: N05AH03.

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 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 (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9) е малък.

Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

Проучвания с позитрон-мисионна томография (PET) при здрави доброволци показват, че оланзапин в единична 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 (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 сравнителни контролирани проучванията



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 или подобни нарушения включващо 1481 пациента с различна степен на свързани с това симптоми на депресия (изходна средна стойност 16,6 по скалата на Montgomery-Asberg за класифициране на депресията), проспективния вторичен анализ на промяната на изходния спрямо крайния скор на настоеението, показва статистически значимо 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-голяма редукция на симптомите на мания в сравнение със самостоятелното приложение на литий или валпроат след 6 седмици.

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

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

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

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

Педиатрична популация

Опитът при юноши (от 12 до 18 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефективност при шизофрения (6 седмици) и при мания свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици) при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е използван като флексибилна доза започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 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. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера.

За образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6.

In vivo и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни.

Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

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

При здрави индивиди в старческа възраст (≥ 65 години) средният елиминационен полуживот е удължен в сравнение с по-младите индивиди (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 часа). 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 дневно не са били свързани с някакъв различен профил на нежелани събития.

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

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

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

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при 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 неговия полуживот е твърде малка, в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

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

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

Педиатрична популация

Юноши (от 12 до 18 години)

Фармакокинетиката на оланзапин при юноши и възрастни е подобна.

В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е около 27 % по-висока при юноши, отколкото при възрастни. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и



по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да въздействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, токсичност.

При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба, са както следва:

Остра (при единична доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

В проучвания върху мишки с продължителност до 3 месеца и върху плъхове и кучета с продължителност съответно до 1 година преобладаващи ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се 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 намаление на броя на циркулиращите левкоцитите при плъхове; не се установяват доказателства за костно мозъчна цитотоксичност.

При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден общата експозиция на оланзапин (площ под кривата) е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека. При прием на доза от 12 mg дневно се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия.

При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човека).

В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин, се наблюдава забавяне в развитието и намаляване нивото на активност.

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



Кариногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Хидроксипропилцелулоза

Състав на филмовото покритие

Поли (винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Талк
Ксантанова гума
Лецитин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от бяло непрозрачно Al-Al фолио.
Количество в една опаковка: 28 филмирани таблетки.
Два блистера се опаковат в картонена кутия (14 филмирани таблетки в 1 блистер).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
бул. „България“ №109
София 1404, България



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20120334

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

Дата на първо разрешаване: 28.06.2012

Дата на последно подновяване: 26.07.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.2025 г.

