

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта	Применовие
Код РАЗ № 20090567/62	
Разрешение № 71277-7	05-03-2026

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Актавис 5 mg филмирани таблетки  
Olanzapin Actavis 5 mg film-coated tablets

Оланзапин Актавис 10 mg филмирани таблетки  
Olanzapin Actavis 10 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### 5 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg оланзапин (olanzapine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмираната таблетка съдържа 68,9 mg лактоза.

#### 10 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg оланзапин (olanzapine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмираната таблетка съдържа 137,7 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

#### 5 mg

Бели, двойноизпъкнали, кръгли филмирани таблетки с диаметър приблизително 6 mm с вдлъбнато релефно обозначение "OL 5" от едната страна и гладки от другата страна.

#### 10 mg

Бели, двойноизпъкнали, кръгли филмирани таблетки с диаметър приблизително 8 mm с вдлъбнато релефно обозначение "OL 10" от едната страна и гладки от другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Възрастни

Оланзапин Актавис е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин Актавис е ефективен при поддържане на клиничното подобрене по време на продължителна терапия при пациенти, показали начален отговор спрямо лечението.

Оланзапин Актавис е показан за лечение на умерено до тежко изразени манийни епизоди.

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



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Възрастни

##### *Шизофрения*

Препоръчителната начална доза оланзапин е 10 mg/дневно.

##### *Маниен епизод*

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

##### *Превенция на рецидив при биполарно разстройство*

Препоръчителната начална доза е 10 mg дневно. При пациенти, получавали оланзапин за лечение на маниен епизод, терапията за превенция на рецидив трябва да продължи със същата доза. Ако възникне нов маниен, смесен, или депресивен епизод, лечението с оланзапин трябва да бъде продължено (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо) и с допълнителна терапия за третиране симптомите на настроението, ако има клинични показания.

По време на лечение на шизофрения, маниен епизод и превенция на рецидив в биполарно разстройство, дневната доза може впоследствие да се коригира въз основа на индивидуалния клиничен статус в диапазон 5-20 mg дневно. Повишаване до доза, по-висока от препоръчаната начална доза, се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва обикновено да се извършва на интервали не по-малки от 24 часа.

Оланзапин може да се приема независимо от приема на храна, тъй като абсорбцията на продукта не се повлиява от храната.

При прекратяване на лечението с оланзапин дозата трябва да се понижава постепенно.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Обикновено не се препоръчва по-ниска начална доза от 5 mg дневно, но при пациенти на и над 65 години дозата трябва да се понижи, ако клиничните фактори го изискват (вж. също точка 4.4).

##### *Бъбречно и/или чернодробно увреждане*

При такива пациенти трябва да се прилага по-ниска начална доза (5 mg). При умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh Клас А или В), началната доза трябва да бъде 5 mg и да се повишава внимателно.

##### *Пушачи*

Обикновено не се налага промяна на началната доза и дозовия интервал при непушачи спрямо пушачи. Метаболизмът на оланзапин може да се засили при тютюнопушене. Препоръчва се клинично проследяване и, при необходимост, да се обмисли повишаване на дозата на оланзапин (вж. точка 4.5).

Когато е налице повече от един фактор, което може да доведе до по-бавен метаболизъм (женски пол, старческа възраст, статус на непушач), трябва да се обмисли понижаване на началната доза. Повишаването на дозата, когато е необходимо, трябва да се извършва постепенно при такива пациенти.

(Вижте точки 4.5 и 5.2)



### *Педиатрична популация*

Оланзапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради отсъствие на данни за безопасност и ефикасност. В краткотрайно проучване при пациенти в юношеска възраст са докладвани по-голямо увеличение на теллото, липидни и пролактинови изменения, отколкото в проучвания при възрастни пациенти (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти, за които е установено, че съществува риск от закритоъгълна глаукома.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

По време на лечението с антипсихотици, подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на този период.

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

Оланзапин не е одобрен за лечение на психоза, свързана с деменция и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба в тази определена група пациенти, поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдов инцидент. По време на плацебо-контролирани клинични проучвания (с продължителност 6 - 12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) със свързана с деменция психоза и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано двукратно увеличение на смъртността при пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (3,5 % спрямо 1,5 %, съответно). По-високата смъртност 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 повишена смъртност са възраст > 65 години, дисфагия, седация, недोхранване и обезводняване, белодробни заболявания (например пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, смъртността е по-висока при лекувани с оланзапин, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания са били съобщени мозъчносъдови нежелани събития (CVAE например, мозъчен инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и смъртни случаи. Наблюдавано е 3-кратно увеличение в CVAE при пациенти, лекувани с оланзапин в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (1,3 % спрямо 0,4 %, съответно). Всички лекувани с оланзапин и плацебо пациенти, които са преживели мозъчносъдови събития са имали предшестващи рискови фактори. Възраст над 75 години и съдов/смесен тип деменция са идентифицирани като рискови фактори за CVAE, във връзка с лечението с оланзапин. Ефикасността на оланзапин не е установена в тези проучвания.

#### Болест на Паркинсон

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психоза, свързана с допаминови агонисти при пациенти с болестта на Паркинсон. По време на клиничните проучвания много често са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации, по-често, отколкото при плацебо (вижте точка 4.8), а оланзапин не е бил по-ефективен от плацебо при лечението на психични симптоми. В тези проучвания, пациентите е трябвало първоначално да бъдат стабилизирани с най-ниската ефективна доза на антипаркинсонови лекарствени продукти (допаминови агонисти) и да останат на същите антипаркинсонови лекарствени продукти в дозата по време на проучването. Лечението с оланзапин започва с 2,5 mg дневно и се титрира до максимум 15 mg дневно по преценка на изследователя.



### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с антипсихотични лекарствени продукти. В редки случаи се съобщава, че НМС се получава също след употреба на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус, както и доказателства за вегетативна нестабилност (нередовен пулс или кръвно налягане, тахикардия, обилно изпотяване и сърдечна дисритмия). Допълнителните признаци могат да включват повишена креатин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако при пациента се наблюдават признаци и симптоми, показателни за НМС, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични прояви на НМС, всички антипсихотични лекарствени продукти, включително и оланзапин трябва да бъдат преустановени.

### Хипергликемия и диабет

За хипергликемия и/или развитие или обостряне на диабета, понякога свързани с кетоацидоза или кома се съобщава нечесто, включително за някои случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи се съобщава предшестващо увеличаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор.

Препоръчва се подходящо клинично наблюдение в съответствие с използваните антипсихотични ръководства, например измерване на изходните стойности на кръвната захар 12 седмици след започване на лечение с оланзапин и след това ежегодно. Пациенти, лекувани с антипсихотични лекарствени продукти, включително оланзапин, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), както и пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва да се проследяват редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Теглото трябва да се контролира редовно, например изходно, на 4, 8, и 12 седмица след започване на лечение с оланзапин и на всеки 3 месеца след това.

### Липидни изменения

Нежелани промени в липидите са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо-контролирани клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Липидните изменения трябва да се контролират, както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. При пациенти, лекувани с антипсихотични лекарствени продукти, включително оланзапин, редовно трябва да се наблюдава липидния статус в съответствие с използваните антипсихотични указания, напр. изходни стойности, стойности 12 седмици след започване на лечение с оланзапин и на всеки 5 години след това.

### Антихолинергична активност

Въпреки, че оланзапин показва антихолинергична активност *in vitro*, опитът по време на клинични проучвания показва ниска честота на свързаните събития. Въпреки това, тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващо заболяване е ограничен, се препоръчва повишено внимание, когато оланзапин се предписва на пациенти с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и свързаните с тях състояния.

### Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, асимптоматично повишение на чернодробните аминотрансферази (аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST)), особено в началото на лечението. При пациенти с повишени стойности на ALT и/или AST, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, при пациенти с преходни състояния, свързани с ограничена чернодробна функция, както и при пациенти, които са лекувани с потенциални хепатотоксични лекарствени продукти се изисква повишено внимание и последващо мониториране. В случаите, когато е поставена диагноза хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено увреждане на черния дроб), лечението с оланзапин трябва да се преустанови.



### Неутропения

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които поради някаква причина имат нисък брой левкоцити и/или неутрофили, при пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирано потискане на костно-мозъчната функция/токсичност, при пациенти с потисната функция на костния мозък, причинена от съпътстващо заболяване, лъчетерапия или химиотерапия, при пациенти с хиперезинофилия или с миелопролиферативни заболявания. За неутропения се съобщава често, когато оланзапин и валпроат се прилагат едновременно (вж. точка 4.8).

### Прекратяване на лечението

Острите симптоми като изпотяване, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са докладвани рядко ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,01\%$ ) при рязко прекратяване на лечението с оланзапин.

### QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1 % до 1 %) клинично значими удължавания на QTc-интервала (QT корекция Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно QTcF  $< 500$  msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Въпреки това, както и при другите антипсихотици, трябва да се внимава, когато се предписва оланзапин с лекарствени продукти, удължаващи QTc интервала, особено в старческа възраст, при пациенти със синдрома на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия.

### Тромбоемболия

За връзка между времето на лечение с оланзапин и появата на венозна тромбоемболия се съобщава нечесто ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ). Причинно-следствена връзка между появата на венозна тромбоемболия и лечението с оланзапин не е установена. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозна тромбоемболия, трябва да се идентифицират всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр. обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

### Обща активност на ЦНС

Като се имат предвид основните ефекти на оланзапин върху ЦНС се изисква повишено внимание при едновременно приложение на оланзапин с други централнодействащи лекарствени продукти и алкохол. Тъй като проявява *in vitro* допаминов антагонизъм, оланзапин може да неутрализира ефектите на преките и непреки допаминови агонисти.

### Гърчове

Оланзапин трябва да се използва внимателно при пациенти, които са с анамнеза за гърчове или са предразположени към фактори, които могат да понижат гърчовия праг. При пациенти, лекувани с оланзапин нечесто се съобщава за гърчове. В повечето от тези случаи има данни от анамнезата за гърчове или рискови фактори за гърчове.

### Тардивна дискинезия

В сравнителни едногодишни или с по-малка продължителност проучвания, оланзапин е бил свързан със статистически значимо по-ниска честота на дискинезия, свързана с лечението. Въпреки това, рискът от късни дискинезии нараства с продължителността на експозицията, поради което, ако се появят признаци или симптоми на късна дискинезия при пациенти на оланзапин, трябва да се обсъди понижаване на дозата или прекратяване на лечението. Тези симптоми могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекратяване на лечението.

### Постурална хипотония

Постурална хипотония се наблюдава нечесто при пациенти в старческа възраст, клинично изпитвания с оланзапин. Както и при другите антипсихотици, се препоръчва да се измерва периодично при пациенти над 65 години.



### Внезапна сърдечна смърт

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

### Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за употреба при лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст 13 - 17 години показват различни нежелани лекарствени реакции, включително повишаване на теллото, промени в параметрите на метаболизма и повишени стойности на пролактин (вж. точки 4.8 и 5.1).

### Помощни вещества

#### Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен 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, засягащи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, вещества, които могат да индуцират или инхибират специално този изоензим, могат да повлияят фармакокинетиката на оланзапин.

### Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до намаляване на концентрациите на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличение на клирънса на оланзапин. Клиничните последици могат да бъдат ограничени, но се препоръчва клинично наблюдение и повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. точка 4.2).

### Потискане на CYP1A2

Доказано е, че флувоксамин, специфичен инхибитор на CYP1A2, значително инхибира метаболизма на оланзапин. Средното увеличение на оланзапин  $C_{max}$  след флувоксамин е 54 % при жени непущачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличение на оланзапин AUC е съответно 52 % и 108 %. При пациенти, които получават флувоксамин или други CYP1A2 инхибитори, като ципрофлоксацин началната доза на оланзапин трябва да бъде по-ниска. Ако е започнало лечение с инхибитор на CYP1A2, дозата на оланзапин трябва да се понижи.

### Намаляване на бионаличността

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

Не е установено флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), единични дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин да повлияват значително фармакокинетиката на оланзапин.

### Потенциал на оланзапин за въздействие върху други лекарства

Оланзапин може да неутрализира ефекта на преките и непреки допаминови агонисти.

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр. 1A2, 2D6, 2C9). Липсата на взаимодействие се проверява чрез *in vivo* проучвания, при които не е наблюдавано инхибиране на метаболизма на следните активни вещества: трициклически антидепресанти (представляващи предимно CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или дийазепам (CYP3A4 и 2C19).



Оланзапин не показва взаимодействие при едновременно прилагане с литий или бипериден.

Терапевтичното наблюдение на плазмените концентрации на валпроат не показва, че се налага корекция на дозата на валпроат след едновременно въвеждане на оланзапин.

#### Основно действие върху ЦНС

Трябва да се внимава при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарства, които могат да причинят депресия на централната нервна система.

Не се препоръчва едновременната употреба на оланзапин с антипаркинсонови лекарства при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Трябва да се внимава, ако оланзапин се прилага едновременно с лекарствени продукти, увеличаващи QTc интервала (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да уведомят лекаря си, ако забременеят или планират да забременеят по време на лечение с оланзапин. Въпреки това, тъй като опитът при хора е ограничен, оланзапин трябва да се прилага по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително оланзапин) през третия триместър на бременността, след раждането съществува риск от поява на нежелани лекарствени реакции, включително екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушения в храненето. Следователно, новородените трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

#### Кърмене

В проучване при кърмещи здрави жени е установено, че оланзапин се екскретира в майчиното мляко. Средната експозиция на новороденото (mg/kg) на установен режим се определя на 1,8 % от дозата на оланзапин, която майката приема (mg/kg).

Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

#### Фертилитет

Ефектите върху фертилитета са неизвестни (вж. точка 5.3 за неклинични данни).

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

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да предизвика сънливост и световъртеж, пациентите трябва да бъдат предупредени да внимават при работа с машини, включително и управление на моторни превозни средства.



## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

#### *Възрастни*

Най-често (наблюдавани при  $\geq 1\%$  от пациентите) съобщаваните нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин в клинични изпитвания са сънливост, повишаване на теллото, еозинофилия, повишен пролактин, холестерол, глюкоза и стойности на триглицеридите (вж. точка 4.4), глюкозурия, повишен апетит, виене на свят, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходно асимптоматично повишаване на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, високи стойности на гама-глутамилтрансферазата, високи стойности на пикочната киселина, високи стойности на креатинфосфокиназата и отоци.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В следващата таблица са изброени нежеланите реакции и лабораторни изследвания, наблюдавани от спонтанни съобщения и по време на клинични изпитвания. При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта. Изброените термини за честотата са дефинирани 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 (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>				
	Еозинофилия Левкопения <sup>10</sup> Неутропения <sup>10</sup>		Тромбоцитопения <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на имунната система</b>				
		Свърхчувствителност <sup>11</sup>		
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>				
Надаване на телло <sup>1</sup>	Повишени стойности на холестерол <sup>2,3</sup> , повишени стойности на глюкоза <sup>4</sup> , повишени стойности на триглицериди <sup>2,5</sup> , глюкозурия, повишен апетит	Развитие или обостряне на диабет, понякога свързани с кетоацидоза или кома, включително някои случаи с фатален изход (вж. точка 4.4) <sup>11</sup>	Хипотермия <sup>12</sup>	
<b>Нарушения на нервната система</b>				
Сънливост	Замаяност, акатизия <sup>6</sup> , паркинсонизъм <sup>6</sup> , дискинезия <sup>6</sup>	Гърчове, като в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове <sup>11</sup> Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Амнезия <sup>9</sup> Дизартрия Заекване <sup>11</sup> Синдром на неспокойните крака <sup>11</sup>	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) <sup>12</sup> Симптоми на прекратяване <sup>12</sup>	
<b>Сърдечни нарушения</b>				
		Брадикардия, удължаване на QTc (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация,	



			внезапна смърт (вж. точка 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Съдови нарушения</b>				
Ортостатична хипотония <sup>10</sup>		Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и тромбоза на дълбоките вени) (вж. точка 4.4)		
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				
		Епистаксис <sup>9</sup>		
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>				
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включително запек и сухота в устата	Абдоминална дистензия <sup>9</sup> Хиперсекреция на слюнка <sup>11</sup>	Панкреатит <sup>11</sup>	
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>				
	Преходно, асимптоматично повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. т. 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено увреждане на черния дроб) <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>				
	Артралгия <sup>9</sup>		Рабдомиолиза <sup>11</sup>	
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>				
		Инконтиненция на урина, ретенция на урина Затруднено уриниране <sup>11</sup>		
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>				
				Симптом на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдите</b>				
	Еректилна дисфункция при мъжете Намалено либидо при мъжете и жените	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жените Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъжете	Приапизъм <sup>12</sup>	
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>				
	Астения Умора Отоци Пирексия <sup>10</sup>			



Изследвания				
Повишени плазмени концентрации на пролактин <sup>8</sup>	Повишена алкална фосфатаза <sup>10</sup> Високи стойности на креатинфосфокиназа <sup>11</sup> Високи стойности на гама-глутамилтрансфераза <sup>10</sup> Високи стойности на пикочна киселина <sup>10</sup>	Повишаване на общия билирубин		

- 1 Клинично значимо повишаване на теглото е наблюдавано при всички изходни категории на Индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (средна продължителност 47 дни) повишаване на теглото с  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е много често (22,2%), с  $\geq 15\%$  е често (4,2%), а с  $\geq 25\%$  е нечесто (0,8%). При пациенти с продължителна експозиция (поне 48 седмици) много често се наблюдава наддаване с  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  и  $\geq 25\%$  от изходното им телесно тегло (съответно, 64,4%, 31,7% и 12,3%).
- 2 Средни повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.
- 3 Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol) са много чести.
- 4 Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 5,56$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 7$  mmol/l). Промени в глюкозата на гладно спрямо граничните изходни стойности ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 7$  mmol/l) са много чести.
- 5 Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са много чести.
- 6 В клинични изпитвания 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 екстрапирамидни синдроми.
- 7 Остри симптоми като потене, инсомния, тремор, тревожност, гадене и повръщане са докладвани при внезапно прекратяване на оланзапин.
- 8 В клинични изпитвания 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.
- 9 Нежелани реакции, наблюдавани в клинични изпитвания от интегрираната база данни оланзапин



- <sup>10</sup> Според оценката на измерени стойности от клинични изпитвания в интегрираната база данни за оланзапин
- <sup>11</sup> Нежелана реакция идентифицирана от спонтанни постмаркетингови съобщения, с честота определена с помощта на интегрираната база данни за оланзапин.
- <sup>12</sup> Нежелана реакция идентифицирана от спонтанни постмаркетингови съобщения, с честота в горната граница на 95 % доверителен интервал, от интегрираната база данни за оланзапин

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

Частта на пациентите, които са показали нежелани, клинично значими промени относно наддаване на тегло, глюкоза, общ/LDL/HDL холестерол или триглицериди, се е увеличила с времето. При възрастни пациенти, които са завършили 9 - 12-месечно лечение, честотата на нарастване на средните стойности на кръвната захар намалява след приблизително 6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични изпитвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лечението с оланзапин се свързва с по-висока честота на смърт и мозъчносъдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също 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 изпитвания с пациенти с лекарственоиндуцирана (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.

В едно клинично изпитване при пациенти с биполарна мания, комбинираното лечение с валпроат и оланзапин води до честота на неутропенията от 4,1 %; потенциален предразполагащ фактор може да са високите плазмени концентрации 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 интензивно 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.

#### Педиатрична популация

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

Следната таблица 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 изпитвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично значимо 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 по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта. Изброените термини за честотата са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  <  $1/10$ ).



<p><b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>  <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото<sup>13</sup>, повишени стойности на триглицериди<sup>14</sup>, повишен апетит.  <i>Чести:</i> Повишени стойности на холестерол<sup>15</sup></p>
<p><b>Нарушения на нервната система</b>  <i>Много чести:</i> Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p><b>Стомашно-чревни нарушения</b>  <i>Чести:</i> Сухота в устата</p>
<p><b>Хепатобилиарни нарушения</b>  <i>Много чести:</i> Повишени стойности на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p><b>Изследвания</b>  <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени концентрации на пролактин<sup>16</sup>.</p>

- <sup>13</sup> След краткосрочно лечение (средна продължителност 22 дни) повишаване на теглото с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) се наблюдава много често (40,6%), с  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло се наблюдава често (7,1%), а с  $\geq 25\%$  е често (2,5%). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4% наддават с  $\geq 7\%$  55,3% наддават с  $\geq 15\%$ , а 29,1% наддават с  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло.
- <sup>14</sup> Наблюдавани за нормални изходни нива на гладно ( $< 1,016 \text{ mmol/l}$ ), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ), и промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$ ) до най-висока стойност ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).
- <sup>15</sup> Промени 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.
- <sup>16</sup> Повишени плазмени концентрации 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 чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

##### Признаци и симптоми

Много чести симптоми при предозиране (честота  $> 10\%$ ) са: тахикардия, възбуда/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и понижено ниво на съзнание, вариращи от седация до кома.

Други медицински значими последствия от предозирането са: делириум, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, сърдечна аритмия ( $< 2\%$  от случаите на предозиране) и кардиопулмонален арест. Фатални резултати са съобщени при остра свръхдоза от порядъка на 450 mg, а за оцеляване се съобщава също и след остро предозиране от 2 g на перорален оланзапин.

##### Лечение

Няма специфичен антидот за оланзапин. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Да се назначат стандартни процедури за лечение при предозиране (например стомашна



промивка, прилагане на активен въглен). Доказано е, че едновременното приложение на активен въглен намалява пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60 %.

Трябва да бъде назначено симптоматично лечение и проследяване на виталните показатели според клиничното състояние, включително и лечение на хипотония и циркулаторен колапс и поддържане на дихателната функция. Да не се използват норадреналин, допамин или други симпатикомиметици с бета-агонистична активност, тъй като бета стимулацията може да влоши съществуваща хипотония. Необходим е сърдечно-съдов мониторинг, за да се открият възможни аритмии. Внимателният медицински контрол и мониторингът трябва да продължат до възстановяването на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Фармакодинамично действие

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

В предклинични проучвания, оланзапин проявява афинитет ( $K_i$ ;  $<100$  nM) към редица рецептори: серотонинови  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; допаминови  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; холинергични мускаринови рецептори  $M_1$ - $M_5$ ;  $\alpha_1$  адренергични и хистаминови  $H_1$  рецептори. В проучвания с оланзапин върху поведението на животни е наблюдаван  $5HT$ -, допаминов и холинергичен антагонизъм, в съответствие с рецептор-свързващия профил. Оланзапин показва по-голям *in vitro* афинитет към серотониновите  $5HT_2$  рецептори, отколкото към допаминовите  $D_2$  рецептори и по-висока  $5HT_2$  отколкото  $D_2$ - активност при *in vivo* модели. Електрофизиологични изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, докато влиянието му върху стриатума (A9), участващ в двигателната функция е слабо. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на избягването, тест показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, предизвикващи каталепсия, което е характерно за моторните нежелани реакции. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин увеличава отговора при „анксиолитичния“ тест.

В проучване с единична перорална доза (10 mg) с позитрон емисионна томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин показва по-висока степен на свързване с  $5HT_{2A}$  рецепторите, отколкото с  $D_2$  допаминовите рецептори. Освен това, образно изследване чрез еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) при пациенти с шизофрения показва, че при пациентите, чувствителни към оланзапин, има по-слабо свързване с  $D_2$  в стриатума в сравнение с пациентите, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с наблюдаваната при клозапин-чувствителните пациенти.

#### Клинична ефикасност

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

В многонационално, двойно-сляпо сравнително проучване на шизофрения, шизоафективни и свързани нарушения, което включва 1 481 пациенти с различна степен на свързани депресивни симптоми (изходна средна стойност 16,6 по скалата на Montgomery-Asberg за класификация на депресията), проспективен вторичен анализ за резултата от изходната до крайната точка



промяна на настроението показва статистически значимо подобрене ( $p = 0,001$ ) в полза на оланзапин (-6,0) спрямо халоперидол (-3,1).

При пациенти с манийни или смесени епизоди на биполярно разстройство, оланзапин показва по-висока ефикасност спрямо плацебо и valproate semisodium (дивалпроекс) при намаляване симптомите на мания в продължение на 3 седмици. Оланзапин показва също така сравнима ефикасност спрямо халоперидол от гледна точка съотношението на пациентите в ремисия на симптомите на мания и депресия в 6 и 12 седмици. В съвместно проучване на пациенти, лекувани с литий или валпроат за най-малко 2 седмици, добавяне на оланзапин 10 mg (комбинирано лечение с литий или валпроат) води до по-голямо намаляване симптомите на мания в сравнение с монотерапия с литий или валпроат след 6 седмици.

В 12-месечно проучване за превенция на рецидив при пациенти с манийни епизоди, които са постигнали ремисия на оланзапин и са били рандомизирани спрямо оланзапин или плацебо, оланзапин показва статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка на биполярен рецидив. Оланзапин също показва статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на превенция както на рецидив в мания, така и на рецидив в депресия.

Във второ 12-месечно проучване за превенция на рецидив при пациенти с манийни епизоди, които са постигнали ремисия с комбинация от оланзапин и литий и след това са били рандомизирани към оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин показва статистически не по-голямо превъзходство спрямо литий относно първичната крайна точка за профилактика на биполярен рецидив (оланзапин 30,0%, литий 38,3 %;  $p = 0,055$ ).

При 18-месечно проучване на комбинирано лечение при пациенти с манийни или смесени епизоди, стабилизирани с оланзапин плюс лекарствени продукти, стабилизиращи настроението (литий или валпроат), дългосрочно комбинирано оланзапин лечение с литий или валпроат не е с по-голяма статистическа значимост спрямо литий или валпроат самостоятелно по отношение на отлагане на биполярен рецидив, съгласно синдромните (диагностичните) критерии.

#### Педиатрична популация

Контролираните данни за ефикасност при юноши (на възраст от 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици), включващи по-малко от 200 юноши. Оланзапин е прилаган като гъвкава доза, като се започне с 2,5 mg и варира до 20 mg на ден. По време на лечение с оланзапин, юношите са наддали значително повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на изменения в общия холестерол на гладно, LDL холестерол, триглицериди и пролактин (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юношите, отколкото при възрастните. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта и има ограничени данни за продължителна 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 максимални плазмени концентрации в рамките на 5 до 8 часа. Абсорбцията не се повлиява от храната. Абсолютната перорална бионаличност в сравнение с интравенозно приложение не е определена.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини на оланзапин е около 93 % при концентрация от 1 000 ng/ml. Оланзапин се свързва главно с албумин и алфа I-кисел-гликопротеин.



### Биотрансформация

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е 10-N-глюкуронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. Цитохромите P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 допринасят за формирането на N-дезметил и 2-хидроксиметил метаболити, като проявяват значително по-малка *in vivo* фармакологична активност, отколкото оланзапин в проучвания при животни. Преобладаващата фармакологична активност изхожда от оланзапин.

### Елиминиране

След перорален прием, средният терминален елиминационен полуживот на оланзапин при здрави индивиди се променя въз основа на пол и възраст.

При здрави доброволци в старческа възраст (65 и повече години), в сравнение с доброволци, които не са в тази възраст, средният елиминационен полуживот е удължен (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 l/час). Фармакокинетичната варибилност, наблюдавана при пациентите в старческа възраст, е в същия диапазон, както и при по-млади пациенти. При 44 пациенти с шизофрения над 65-годишна възраст, дози от 5 до 20 mg/ден не се свързват с някакъв открояващ се профил на нежелани лекарствени реакции.

При жени, в сравнение с мъже, средният елиминационен полуживот е леко удължен (36,7 срещу 32,3 часа), а клирънсът е намален (18,9 срещу 27,3 l/час). Обаче, оланзапин (5-20 mg) показва съпоставим профил на безопасност при жени (n = 467) и при пациенти от мъжки пол (n = 869).

### Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/min) в сравнение със здрави лица, не се наблюдава значима разлика по отношение средния елиминационен полуживот (37,7 срещу 32,4 часа), или клирънс (21,2 срещу 25,0 l/час). Проучванията показват, че около 57 % от радиоактивно белязан оланзапин се появява в урината, главно като метаболити.

### Чернодробно увреждане

Малко проучване за влиянието на увредената чернодробна функция при 6 пациенти с клинично значима (клас А (n = 5) и клас В (n = 1) по класификацията Childs Pugh) цироза установява слаб ефект върху фармакокинетиката на оланзапин, приложен перорално (2,5 - 7,5 mg единична доза): пациентите с умерена до тежка чернодробна дисфункция имат леко завишен системен клирънс и по-кратък елиминационен полуживот в сравнение с пациентите без чернодробна дисфункция (n = 3). Сред пациентите с цироза повечето са пушачи (4/6; 67%), в сравнение с пациентите без чернодробна дисфункция (0/3; 0%).

### Пушачи

При непушачи спрямо пушачи (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).

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при индивиди в старческа възраст в сравнение с млади индивиди, при жените в сравнение с мъжете и при непушачите, в сравнение с пушачите. Въпреки това, степента на влияние на възрастта, пола или пушенето върху клирънса и полуживота на оланзапин е малка в сравнение с общата варибилност между отделните индивиди.

В проучване на индивиди от бялата раса, японски и китайски доброволци, не е имало различия във фармакокинетичните параметри между трите групи от населението.

### Педиатрична популация

Юноши (на възраст от 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е сходна между юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е около 27 % по-висока при юноши. Демографски различия между юноши и възрастни включват по-ниска средна телесна маса и по-малко юноши са пушачи. Тези фактори вероятно допринасят за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юношите.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Остра (еднократна доза) токсичност

Признаците на перорална токсичност при гризачи са характерни за силни невролептици: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, слюноотделяне и потискане на наддаването на тегло. Средната летална доза е около 210 mg/kg (мишки) и 175 mg/kg (плъхове). Кучетата понасят еднократни перорални дози до 100 mg/kg без смъртни случаи. Клиничните признаци са седация, атаксия, тремор, учестен пулс, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни, единична перорална доза до 100 mg/kg води до изтощение, а по-високи дози до полусъзнание.

#### Токсичност при многократно дозиране

При проучвания до 3 месеца при мишки и до 1 година при плъхове и кучета, преобладаващите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични заболявания. Развита е толеранс към потискане на централната нервна система. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. Обратимите ефекти с повишен пролактин при плъхове включват намаляване теглото на яйчниците и матката, и морфологични промени във вагиналният епител и в млечните жлези.

#### Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологични показатели са установени при всеки вид, включително дозозависимо намаляване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаляване на циркулиращите левкоцити при плъхове; обаче, няма данни за наличие на цитотоксичност на костния мозък. Обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия, развити в няколко кучета, лекувани с 8 или 10 mg/kg дневно (общата експозиция на оланзапин [AUC, площ под кривата] е 12 - до 15 пъти по-висока от тази при хора, при 12 mg прием на доза). При кучета с цитопения не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху стволови клетки в костния мозък.

#### Репродуктивна токсичност

Оланзапин не притежава тератогенен ефект. Седацията оказва влияние върху чифтосването на мъжки плъхове. Половите цикли се засягат при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти максималната доза за хора), а репродуктивните параметри се засягат при плъхове получили 3 mg/kg (9 пъти повече от максималната доза за хора). В потомството на плъхове, получавали оланзапин, са наблюдавани забавяне във феталното развитие и преходно понижаване на нивата на активност.

#### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност в пълен набор от стандартни тестове, които включват бактериална мутация и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

#### Канцерогенност

Въз основа на резултатите от проучвания върху мишки и плъхове е направено заключение, че оланзапин не е канцерогенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Хидроксипропилцелулоза  
Кросповидон тип А  
Микрокристална целулоза  
Колоиден силициев диоксид  
Магнезиев стеарат



Филмова обвивка

Титанов диоксид (E171)

Полидекстроза

Хипромелоза 3сР

Хипромелоза 6сР

Хипромелоза 50сР

Триацетин

Макрогол 8000

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

2 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

OPA/Alu/PVC-Aluminium блистер

Видове опаковки

Блистери: 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70, 98 и 100 филмирани таблетки.

Перфориран блистер с единични дози: 7x1, 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 35x1, 56x1, 60x1, 70x1, 98x1 и 100x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

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

Оланзапин Актавис 5 mg

Reg. № 20090564

Оланзапин Актавис 10 mg

Reg. № 20090562



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

Дата на първо разрешаване: 03.12.2009 г.

Дата на последно подновяване: 15.01.2015 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

