

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100915/17
Разрешение №	B6/ММ/МР-55028-9
Одобрение №	24.06.2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оланзапин Акорд 5 mg филмирани таблетки
Olanzapine Accord 5 mg film-coated tablets

Оланзапин Акорд 10 mg филмирани таблетки
Olanzapine Accord 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

За 5 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg оланзапин (*olanzapine*).

Помощно вещество с известно действие: Лактоза 56,24 mg

За 10 mg:

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

Помощно вещество с известно действие: Лактоза 112,48 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

За 5 mg:

Бели до почти бели кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 6,4 mm, с вдлъбнато релефно обозначение 'O1' от едната страна и гладки от другата.

За 10 mg:

Бели до почти бели кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 8,0 mm, с вдлъбнато релефно обозначение 'O3' от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

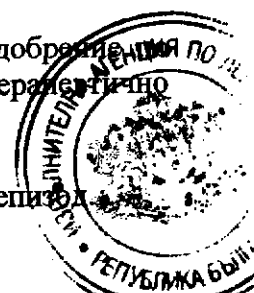
4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин Акорд е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин Акорд е ефективен за поддържане на клиничното подобрене в време на продължаващо лечение при пациенти, показали начално терапевтично повлияване.

Оланзапин Акорд е показан за лечение на умерен до тежък маниен епизод.



Оланзапин Акорд е показан за профилактика на рецидиви при пациенти с биполарно разстройство, при които манийният епизод се е повлиял от лечението с Оланзапин Акорд (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Шизофрения: Препоръчваната начална доза за Оланзапин Акорд е 10 mg/дневно.

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

Профилактика на рецидиви при биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали Оланзапин Акорд за лечение на маниен епизод, за профилактика на рецидиви се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови маниен, смесен или депресивен епизод лечението с Оланзапин Акорд трябва да продължи (с оптимизиране на дозата при нужда), с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението по клинични показания.

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

Оланзапин Акорд може да се приема без оглед на часовете за хранене, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При преустановяване на приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенно намаляване на дозата.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Не е необходимо рутинно да се променят началната доза и дозовият диапазон при непушачи спрямо стойностите при пушачи. Тютюнопушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично наблюдение и при необходимост може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин (вж. точка 4.5).



Когато е налице повече от един фактор, който може да доведе до забавяне на метаболизма (женски пол, старческа възраст, статус на непушач), трябва да се има предвид намаляване на началната доза. Повишаването на дозата, когато това е показано, при тези пациенти трябва да става постепенно.

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2.)

Педиатрична популация

Оланзапин Акорд не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни за безопасност и ефикасност. При краткосрочни проучвания на пациенти в юношеска възраст са докладвани по-високи стойности на увеличаване на телесното тегло и изменения в нивата на липидите и пролактина, в сравнение с проучвания на 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 известно, че са с риск от поява на тесногълна глаукома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотично лечение, настъпването на подобрение в клиничното състояние на пациента може да отнеме няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва да бъдат стриктно наблюдавани в този период.

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба при пациенти с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдов инцидент. В плацебо-контролирани клинични изпитвания (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, седиране, недоимъчно хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр. пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с плацебо-третираните пациенти независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични изпитвания има съобщения за мозъчносъдови нежелани събития (МСНС – напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с плацебо-третираните пациенти (съответно 1,3% спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или третирани с



плацебо, при които са наблюдавани мозъчносъдови нежелани събития, са били с предшестващи рискови фактори. Възраст > 75 години и съдов/смесен тип деменция са идентифицирани като рискови фактори за МСНС във връзка с лечението с оланзапин. В тези изпитвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

Не се препоръчва употребата на оланзапин за лечение на психози, свързани с прием на допаминов агонист, при пациенти с болестта на Паркинсон. В клинични изпитвания 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 изпитвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиран с най-ниската ефективна доза антипаркинсонови лекарствени продукти (допаминов агонист) и да останат на същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозировки по хода 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 антипсихотичен лекарствен продукт. Редки случаи, докладвани като НМС, са били свързани и с оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в психичния статус и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, обилно 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

Хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, са докладвани нечесто, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване съгласно указанията за използваните антипсихотични средства, например измерване на кръвната захар на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това ежегодно. Пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително Оланзапин Акорд, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва да се проследяват периодично за влошаване на гликемичния контрол. Теглото трябва да се мониторира редовно, например на изходно ниво, на 4-та, 8-та и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин, и това на всеки три месеца.



Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти, лекувани с оланзапин, в плацебо-контролирани клинични изпитвания (вж. точка 4.8). 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 липидни нарушения. При пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително Оланзапин Акорд, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите съгласно използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това на всеки 5 години.

Антихолинергична активност

Въпреки че оланзапин показва антихолинергична активност *in vitro*, опитът по време на клиничните изпитвания показва ниска честота на подобни събития. Тъй като обаче клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се повишено внимание при предписването му на пациенти с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и подобни състояния.

Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази – аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни състояния, свързани с ограничени чернодробни функционални резерви, или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарства. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които по някаква причина са с нисък брой левкоцити и/или неутрофили, при получаващите лекарства, за които е известно, че причиняват неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено индуцирано потискане на костния мозък/костномозъчна токсичност, при пациенти с потискане на костния мозък от съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациенти с хипереозинофилия или миелопролиферативни заболявания. Неутропения е докладвана 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 рядко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) при рязко спиране на оланзапин.

QT интервал

В клинични изпитвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (QT корекция $[QTcF] \geq 500$ милисекунди [msec] по всяко време след изходното EKG при пациенти с изходно $QTcF < 500$ msec) при пациенти, лекувани с оланзапин,



които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарства, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при хора в старческа възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагнезиемия.

Тромбоемболизъм

Нечесто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) се съобщава за връзка във времето между лечение с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозен тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр. обездвижване на пациентите, и да бъдат взети профилактични мерки.

Общо действие върху ЦНС

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

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или експозиция на фактори, които могат да понижат гърчовия праг. Нечесто са докладвани гърчове при пациенти по време на лечение с оланзапин. Повечето от тези случаи са били с анамнеза за гърчове или рискови фактори за поява на гърчове.

Тардивна дискинезия

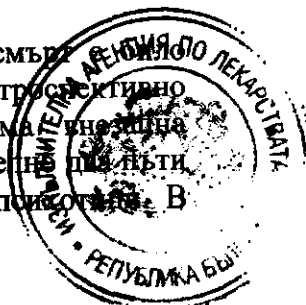
В сравнителни проучвания с продължителност една година или по-малко, оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на дискинезия в резултат на лечението. Рискът от поява на тардивна дискинезия обаче нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци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

Ортостатична хипотония

В клинични изпитвания на оланзапин при пациенти в старческа възраст ортостатична хипотония не е наблюдавана често. Препоръчва се периодично измерване на артериалното налягане при пациенти на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения, събитието внезапна сърдечна смърт е съобщавано при пациенти, приемащи оланзапин. В ретроспективно обсервационно кохортно проучване, рискът от предполагаема внезапна сърдечна смърт при пациенти, лекувани с оланзапин, е приблизително пет пъти по-висок от риска при пациентите, които не употребяват антипсихотици. В



проучването рискът при оланзапин е съпоставим с риска при атипичните антипсихотици, включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за употреба при лечението на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително наддаване на тегло, промени в метаболитните параметри и повишаване на пролактиновите нива (вж. точки 4.8 и 5.1).

Лактоза

Оланзапин Акорд филмирани таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

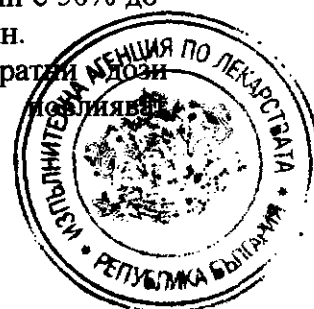
Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижени на концентрации на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличаване на клирънса на оланзапин. Клиничните последици по всяка вероятност са ограничени, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне на възможността за повишаване на дозата оланзапин при нужда (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

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

Намалена бионаличност

Активният въглен намалява бионаличността на пероралния оланзапин с 50% до 60% и трябва да се приема най-малко 2 часа преди или след оланзапин. Няма данни, че флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), еднократни дози антиацидни средства (алуминий, магнезий) или циметидин намаляват значително фармакокинетиката на оланзапин.



Потенциал на оланзапин за повлияване на други лекарствени продукти

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

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следователно не се очаква особено взаимодействие, както се потвърждава в *in vivo* проучвания, където не е установено инхибиране на метаболизма от следните активни вещества: трициклически антидепресанти (представлящи предимно групата CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не е установено взаимодействие, когато оланзапин е прилаган заедно с литий или бипериден.

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

Общо действие върху ЦНС

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху 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

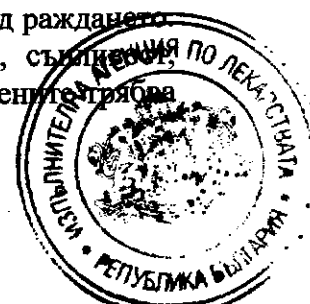
Необходимо е повишено внимание, ако оланзапин се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc интервала (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Новородени, изложени на действието на антипсихотици (включително оланзапин) по време на третия триместър от бременността, са в риск от нежелани реакции включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за тревожност, хипертония, хипотония, тремор, събития, респираторен дистрес или нарушения в храненето. Затова новородените трябва внимателно да се проследяват.



Кърмене

В проучване при здрави кърмачки е установено, че оланзапин се отделя в кърмата. Средната експозиция за кърмачето (mg/kg) при стационарно състояние се определя като 1,8 % от дозата, приета от майката (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 предклинична информация).

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 доведе до появата на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай на управление на машини, включително моторни превозни средства.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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, повишени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора отпадналост, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, високо ниво на пикочна киселина, висока стойност на креатинин фосфокиназа и оток.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В следващата таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични изпитвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 10\%$), 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 (не може да бъде оценена от наличните данни).

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения	

Нарушения на имунната система			
		Свърхчувствителност ¹¹	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Надаване на тегло 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) ¹¹	Хипотермия ¹²
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, при които в повечето случаи са докладвани анамнестични данни за гърчове или рискови фактори за поява на гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирни смущения) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Заскване ¹¹ Синдром на неспокойните крака ¹¹	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекратяване ^{7,12}
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/ фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
		Епистаксис ⁹	



Стомашно-чревни нарушения				
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи запек и сухота в устата	Подуване на корема ⁹ Хиперсаливация	Панкреатит ¹¹	
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) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност, алоpecia		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Инконтиненция на урина, ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени	Аменорея Нарастване на гърдите Галасторея при жени Гинекомастия/ нарастване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения, отпадналост, оток, пирексия ¹⁰			
Изследвания				
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока креатинфосфоки- наза ¹¹ Висока Гама- глутамилтрансфе- раза ¹⁰ Висока стойност на пикочната киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин		

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

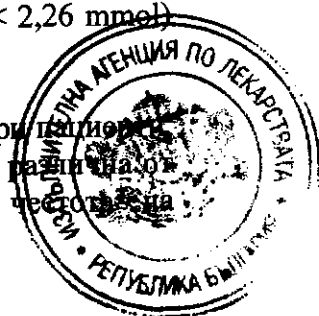
² Средни повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

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

⁴ Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ($< 5,56 \text{ mmol/l}$), които нарастват до високи стойности ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Промени от референтните граници в изходните нива на глюкозата на гладно ($\geq 5,56 - < 7 \text{ mmol}$) до високи стойности ($\geq 7 \text{ mmol}$) са много чести.

⁵ Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ($< 1,69 \text{ mmol/l}$), които нарастват до високи стойности ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$). Промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ($\geq 1,69 - < 2,26 \text{ mmol}$) до високи стойности ($\geq 2,26 \text{ mmol}$) 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 различава 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 късни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен късна дискинезия и/или други късни екстрапирамидни симптоми.

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

⁸ В 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.

⁹ Нежелано събитие, установено от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹⁰ Както е оценено от измерените стойности от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹¹ Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с определена честота, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин

¹² Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с изчислена честота на горната граница на 95% доверителен интервал, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин

Дългосрочна експозиция (най-малко 48 седмици)

При пациентите, които имат нежелани, клинично значими промени в наддаването на тегло, с течение на времето се повишават глюкозата, общият/LDL/HCL холестерол или триглицеридите. При възрастни, които завършват 9–12-месечно лечение, скоростта 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 участието на 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 симптомите на паркинсонизъм и халюцинации.



При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и олапзапин води до 4,1% честота на неутропенията; потенциален съдействащ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Олапзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ($\geq 10\%$) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и наддаване на тегло. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с олапзапин 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). Дългосрочното лечение с олапзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидиви при пациенти с биполярно разстройство е свързано с повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

Педиатрична популация

Олапзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар че не са провеждани клинични проучвания за сравняване на юношите с възрастните, данните от изпитванията при юноши са сравнени с тези от изпитванията 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 при юноши. Клинично значимо наддаване на тегло ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравними експозиции. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите в юношеска възраст, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (най-малко 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> наддаване на тегло ¹³ , повишени нива на триглицериди ¹⁴ , повишен апетит. <i>Чести:</i> повишени нива на холестерол ¹⁵
Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> сухота в устата
Хепато-билиарни нарушения <i>Много чести:</i> повишения на чернодробните трансаминази (ALT/AST; вж. точка 4.4).
Изследвания <i>Много чести:</i> намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин ¹⁶ .



¹³ След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 22 дни) наддаването на тегло $\geq 7\%$ спрямо изходното телесно тегло (kg) е много често (40,6%), $\geq 15\%$ спрямо изходното телесно тегло е често (7,1 %), $\geq 25\%$ е често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (най-малко 24 седмици) 89,4% наддават $\geq 7\%$, 55,3% наддават $\geq 15\%$, а 29,1% наддават $\geq 25\%$ от изходното си телесно тегло.

¹⁴ Наблюдават се за нормални изходни нива на гладно ($< 1,016 \text{ mmol/l}$), които нарастват до високи стойности ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$), и промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ($\geq 1,016 \text{ mmol/l}$ – $< 1,467 \text{ mmol/l}$) до високи стойности ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$).

¹⁵ Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ($< 4,39 \text{ mmol/l}$) до високи стойности ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) са били наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ($\geq 4,39$ – $< 5,17 \text{ mmol/l}$) до високи стойности ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) са били много чести.

¹⁶ Повишени 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 чрез националната система за съобщаване:

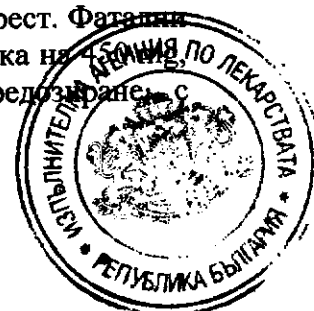
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането включват делир, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето ($< 2\%$ от случаите на предозиране) и кардиопулмонален арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза от порядъка на 4-5 g, но също така е докладвано преживяване след остро предозиране с приблизително 2 g оланзапин перорално.



Лечение на предозирането

Няма специфичен антидот за оланзапин. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Могат да бъдат показани стандартните мерки за лечение на предозиране (т.е. стомашна промивка, прием на активен въглен). Съпътстващият прием на активен въглен показва намаляване на пероралната бионаличност на оланзапин с 50 до 60%.

Симптоматично лечение и проследяване на функциите на жизненоважни органи трябва да се започнат в съответствие с клиничните прояви, включително 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 откриване на възможни аритмии. Стриктното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

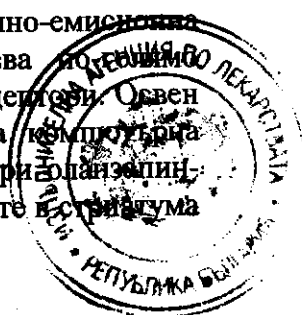
Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини. АТС код: N05A H03.

Фармакодинамични ефекти

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

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100 \text{ nM}$) за серотонин $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; допамин D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; холинергични мускаринови рецептори m_1 - m_5 ; алфа $_1$ -адренергични; и хистаминови H_1 рецептори. Проучванията върху поведението при животни с оланзапин показват $5HT$, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите $5HT_2$, отколкото към допаминовите D_2 рецептори, и по-голяма $5HT_2$ активност в сравнение с D_2 активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните проучвания показват, че оланзапин селективно намалява възбудянето на мезолимбичните (A_{10}) допаминергични неврони, като в същото време упражнява слаб ефект върху пътищата в стриатума (A_9), участващи в двигателните функции. Оланзапин намалява условния отговор на отбягване, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози, пониски от водещите до каталепсия – ефект, характерен за двигателните странични ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства оланзапин усилва отговора в условията на „анксиолитичен“ тест.

В проучване на еднократна перорална доза (10 mg) с позитронно-емисионна томография (PET) при здрави доброволци оланзапин показва по-силно свързване с $5HT_{2A}$ рецепторите, отколкото с допаминовите D_2 рецептори. Освен това едно образно проучване с единична фотонно-емисионна компютърна томография (SPECT) при пациенти с шизофрения показва, че при оланзапин чувствителните пациенти има по-малко свързване с D_2 рецепторите в стриатума.



в сравнение с пациентите, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с находката 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 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 шизофрения, шизоафективни и подобни нарушения, включващо 1 481 пациенти с различна степен на свързани депресивни симптоми (изходна средна стойност 16,6 по скалата на Montgomery-Asberg за оценка на депресия), проспективният вторичен анализ на промяната на изходния спрямо крайния сбор от точки за оценка на настоящето показва статистически значимо подобрение ($P=0,001$) в полза на оланзапин (-6,0) спрямо халоперидол (-3,1).

При пациенти с мание или смесен епизод на биполарно разстройство, оланзапин показва по-висока ефективност както спрямо плацебо, така и спрямо валпроат семинарий (дивалпроекс) при намаляване на симптомите на мания за 3 седмици. Оланзапин също така показва сравними с халоперидол резултати за ефикасност, изразена с процента на пациентите с ремисия на симптомите на мания и депресия за 6 и 12 седмици. В проучване на комбинирана терапия с литий или валпроат за минимум 2 седмици добавянето на оланзапин 10 mg (комбинирано лечение с литий или валпроат) води до по-голямо намаление на симптомите на мания в сравнение с монотерапия с литий или валпроат след 6 седмици.

В 12-месечно проучване на профилактиката на рецидиви при пациенти с манийни епизоди, получили ремисия при лечение с оланзапин и след това рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин показва статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка за профилактика на рецидиви при биполарно разстройство. Оланзапин показва и статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на профилактиката на рецидиви както на мания, така и на депресия.

При второ 12-месечно проучване на профилактиката на рецидиви при пациенти с манийни епизоди, при които е постигната ремисия с комбинация от оланзапин и литий и рандомизирани след това да получават само оланзапин или литий, оланзапин показва не по-малка ефективност спрямо литий по отношение на първичната крайна точка за биполарни рецидиви (оланзапин 30,0%, литий 38,3%; $P=0,055$).

При 18-месечно проучване на комбинирана терапия на мание или смесен епизод при пациенти, стабилизиращи с оланзапин плюс стабилизатор на настроението (литий или валпроат), дългосрочното комбинирано лечение с оланзапин съвместно с литий или валпроат статистически не превъзхожда монотерапията с литий или валпроат по отношение на забавянето на биполарни рецидиви съгласно синдромни (диагностични) 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 биполарно разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е използван като гъвкава доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават значимо повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промените в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите и пролактина на гладно (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). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена основно 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 храна. Абсолютната бионаличност след венозно приложение не е определяна.

Разпределение

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

Биотрансформация

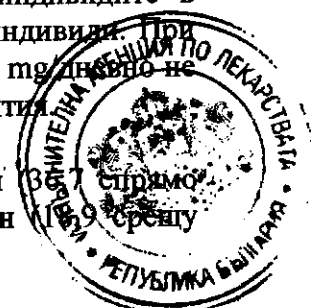
Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез цикли за конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвообращението е 10-N-глюкуронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6; *in vivo* и двата метаболита показват значимо по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в проучвания при животни. Преобладаващата фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

Елиминиране

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

При здрави индивиди в старческа възраст (65 години и повече) средният полуживот на елиминиране е удължен в сравнение с по-младите индивиди (51,8 спрямо 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 спрямо 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, която се наблюдава при индивидите в старческа възраст, е в диапазона на стойностите за по-младите индивиди. При 44 пациенти с шизофрения на възраст > 65 години дози от 5 до 20 mg/дневно не са били свързани с никакъв отличителен профил на нежелани събития.

При жени средният полуживот на елиминиране е леко удължен (32,3 часа) в сравнение с този при мъже, а клирънсът е намален



27,3 l/час). Въпреки това профилът на безопасност на оланзапин (5-20 mg) е сравним между пациентите от женски (n=467) и мъжки пол (n=869).

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Малко проучване за влиянието на нарушената функция на черния дроб при 6 пациенти с клинично значима (клас А (n = 5) и клас В (n = 1) по класификацията Childs Pugh) цирозата 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). Повечето от пациентите са пушачи с цироза (4/6; 67 %), отколкото пациенти без чернодробна дисфункция (0/3; 0 %).

Пушачи

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в старческа възраст в сравнение с младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете 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 малка в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

В проучване при представители на кавказката раса и лица от японски и китайски произход не се установяват разлики по тоношение на фармакокинетичните параметри сред трете популации.

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност (при еднократна доза)

Признаците на перорална токсичност при гризачи са характерни за мощните невролептични съединения: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, саливация и потиснато наддаване на тегло. Медияните летални дози са



приблизително 210 mg/kg (за мишки) и 175 mg/kg (за плъхове). Кучетата понасят еднократни перорални дози до 100 mg/kg, без да се наблюдава летален изход. Клиничните признаци включват седиране, атаксия, тремор, ускорен пулс, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а по-високите дози 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 до 1 година преобладаващите 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 съответстват на повишените нива на пролактина и включват намаляване на теглото на яйчиците и матката, както и морфологични промени във влагалищния епител и млечните жлези.

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички видове животни, включително доза-зависими понижения на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифични намаления на броя на циркулиращите левкоцитите при плъхове; не се установяват обаче доказателства за костномозъчна цитотоксичност. Обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия се развива при малък брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/дневно (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата – AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човек след прием на доза от 12 mg). При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенни ефекти. Седирането повлиява копулативните способности на мъжките плъхове. Циклите на разгонване се засягат при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хора), а репродуктивните параметри се повлияват при плъхове, на които е дадена доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при хора). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин, се наблюдава забавяне във феталното развитие и преходно намаляване на нивата на активност на поколението.

Мутагенност

Оланзапин не е мутагенен или кластогенен при пълния набор от стандартни тестове, включващи тестове за бактериални мутации и *in vitro* и *in vivo* тестове при бозайници.

Карциногенност

На базата на резултатите от проучванията върху мишки и плъхове е направен изводът, че оланзапин не е карциногенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Сърцевина на таблетката:
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:
Хипромелоза (E464)
Макрогол
Титанов диоксид (E171)
Полисорбат 80 (E433)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Оланзапин Акорд е опакован в Alu/Alu блистер с 15, 28, 30, 35, 56 или 70 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. Номер на разрешението за употреба

20100415
20100417



9. Дата на първо разрешаване / подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешаване: 05.07.2010 г.

Дата на последно подновяване: 24.10.2016 г.

10. Дата на актуализиране на текста

Май 2021 г.

