

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 2,5 mg обвита таблетка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 2,5 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества с известно действие: всяка обвита таблетка съдържа 102 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

Кръгли, бели, обвити таблетки с надпис "LILLY" и цифров идентификационен код. "4112".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

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

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо), с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

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

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

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с 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 А или В), началната доза трябва да бъде 5 mg и да се увеличава с повишено внимание.

Пол

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

Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон не е необходимо рутинно да се променя при не-пушачи, спрямо пушачи.

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2.)

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не е показан за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази

популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония 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 проучвания 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 пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третираните с плацебо съответно (1,3 % спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчносъдови нежелани събития, са 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 проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

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

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на 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 средства, включително ZYPREXA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. 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 след 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 нарушения в липидите. При пациентите, лекувани с антипсихотични

средства, включително ZYPREXA, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според 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, при *in vitro* проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, опитът по време на клиничните проучвания, показва ниска честота на подобни случаи. Тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се той да бъде предписван с повишено внимание на пациентите с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и подобни състояния.

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (QT корекция *Fridericia* [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, 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 венозния 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 предприети 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 като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

Припадъци

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

Тардивна дискинезия:

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

Ортостатична хипотония

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

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано 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 употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не се проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до понижаване на концентрацията на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено повишаване клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е

ограничено, но се препоръчва клинично проследяване и обмисляне възможността за повишаване на дозата оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти 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

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

4.6 Фертилност, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, изложени на антипсихотици (включително оланзапин) през третия триместър на бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и

продължителност. Докладвани са случай на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Кърмене

В проучване при здрави, кърмещи жени, е установено, че оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция за кърмачето (mg/kg), при стационарни състояния е определена като 1,8 % от дозата, приета от майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ($\geq 1/10$), 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 (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹
Нарушения на имунната система			
		Свръхчувствителност ¹¹	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²

Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
		Епистаксис ⁹	
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT_c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Подуване на корема ⁹	Панкреатит ¹¹
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (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 Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Инконтиненция на урината, ретенция на урина	

		Затруднено уриниране ¹¹	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гама-глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			
			Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)

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

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 най-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 (≥ 7 mmol/l). Промени в глюкозата на гладно спрямо граничните изходни стойности ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) до най-висока стойност (≥ 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 проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни симптоми.

⁷ Остри симптоми като потене, инсомния, 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 (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в напреднала 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 проучвания 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.

При едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания комбинираното лечение с валпроат и олапзапин води до честота на неутропенията 4,1%; 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 повишаване на теглото. 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). 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

Олапзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да 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 проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло, са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата</p>
<p>Хепато-билиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴ Наблюдават се за нормални изходни нива на гладно ($< 1,016$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l), и промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ($< 4,39$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са много чести.

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В преklinични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; алфа₁-адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението на животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели.

Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

Проучвания с позитрон-мисионна томография (PET) при здрави доброволци, оланзапин в единична перорална доза (10 mg) показва по-голямо свързване с 5HT_{2A}, в сравнение с допаминовите D₂ рецептори. Освен това, образно изследване чрез единична фотон-емисионна

компютърна томография (SPECT) при пациенти с шизофрения показва, че при пациентите чувствителни към оланзапин има по-малко свързване с D₂ в стриатума в сравнение с пациентите, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти.

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 подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12 месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

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

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

Педиатрична популация

Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефективност 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 флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

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 конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увреждане

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

Пушачи

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

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

Плазменният клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в напреднала възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка, в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

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

Педиатрична популация

Юноши (възраст 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 е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при единична доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително дозо-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцитите при плъхове; не се установяват обаче доказателства за костномозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човека). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието на плода и преходно намаляване нивото на активност на малките животни.

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Хипролоза

Кросповидон

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза

Оцветяваща смес бяла (хипромелоза, титаниев диоксид E171, макрогол, полисорбат 80)

Карнуба вакс

Ядивно синьо мастило (шеллак, безводен етанол, изопропилов алкохол, бутилов алкохол, пропиленгликол, амониев хидроксид, индигокармин E132)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Студенопресовани блистерни ленти от алуминий, в картонени опаковки по 28, 35, 56, 70 или 98 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/002 - ZYPREXA – 2,5 mg - обвити таблетки - 28 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/019 - ZYPREXA – 2,5 mg - обвити таблетки - 56 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/023 - ZYPREXA - 2,5 mg - обвити таблетки - 35 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/029 - ZYPREXA - 2,5 mg - обвити таблетки - 70 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/035 - ZYPREXA – 2,5 mg - обвити таблетки - 98 таблетки, за опаковка.

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

Дата на първо разрешаване: 27 септември 1996

Дата на последно подновяване: 27 септември 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/УУУУУ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 5 mg обвита таблетка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 5 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества с известно действие: всяка обвита таблетка съдържа 156 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

Кръгли, бели, обвити таблетки с надпис "LILLY" и цифров идентификационен код. "4115".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

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

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо), с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

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

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

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пол

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при не-пушачи, спрямо тази при пушачи.

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и припазни мерки при употреба

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

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не е показан за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с

продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония 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 проучвания 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 пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (1,3 % спрямо 0,4%, съответно). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчносъдови нежелани събития, са 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 проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

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

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на 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 средства, включително ZYPREXA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. 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 след 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 нарушения в липидите. При пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPREXA, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според 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, при *in vitro* проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, опитът по време на клиничните проучвания, показва ниска честота на подобни случаи. Тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се той да бъде предписван с повишено внимание на пациентите с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и подобни състояния.

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (QT корекция *Fridericia* [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в напреднала 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 венозния 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 предприети 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 като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

Припадъци

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

Тардивна дискинезия

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

Ортостатична хипотония

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

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано 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 употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително напъняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не се проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти 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

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

4.6 Фертилност, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Кърмене

В проучване при здрави, кърмещи жени, е установено, че оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция за кърмачето (mg/kg), при стационарни състояния е определена като 1,8 % от дозата, приета от майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ($\geq 1/10$), 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 (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹
Нарушения на имунната система			
		Свръхчувствителност ¹¹	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴	Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или	Хипотермия ¹²

	Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7, 12}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
		Епистаксис ⁹	
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Подуване на корема ⁹	Панкреатит ¹¹
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (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 Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Инконтиненция на урината, ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гама-глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			
			Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)

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

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

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

⁶ В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е по-висока, но не и 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 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 (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в напреднала 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 проучвания 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.

При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и олазапин води до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Олазапин, 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 олазапин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с олазапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполярно разстройство е свързано с повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

Педиатрична популация

Олазапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да 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 проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата</p>
<p>Хепато-билиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴ Наблюдават се за нормални изходни нива на гладно ($< 1,016$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l), и промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ($< 4,39$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните

граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са много чести.

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В преклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; алфа₁-адренергични; и хистаминови H₁ рецептори.

Проучванията с оланзапин върху поведението на животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5 HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели.

Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за

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

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

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 подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12 месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

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

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

Педиатрична популация

Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефективност 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 флексибилна доза,

започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

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 конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увреждане

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

Пушачи

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

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

Плазменният клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в напреднала възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка, в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

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

Педиатрична популация

Юноши (възраст 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 е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при единична доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително дозо-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцитите при плъхове; не се установяват обаче доказателства за костномозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човека). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието на плода и преходно намаляване нивото на активност на малките животни.

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Лактоза монохидрат
Хипролоза
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка
Хипромелоза
Оцветяваща смес бяла (хипромелоза, титаниев диоксид E171, макрогол, полисорбат 80)
Карнуба вакс
Ядивно синьо мастило (шеллак, безводен етанол, изопропилов алкохол, бутилов алкохол, пропиленгликол, амониев хидроксид, индигокармин E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Студенопресовани блистерни ленти от алуминий, в картонени опаковки по 28, 35, 56, 70 или 98 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/004 - ZYPREXA – 5 mg–обвити таблетки-28 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/020 - ZYPREXA – 5 mg-обвити таблетки-56 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/024 - ZYPREXA – 5 mg - обвити таблетки - 35 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/030 - ZYPREXA – 5 mg - обвити таблетки - 70 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/036 - ZYPREXA – 5 mg - обвити таблетки - 98 таблетки, за опаковка.

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

Дата на първо разрешаване: 27 септември 1996

Дата на последно подновяване: 27 септември 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 7,5 mg обвити таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 7,5 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества с известно действие: всяка обвита таблетка съдържа 234 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

Кръгли, бели, обвити таблетки с надпис "LILLY" и цифров идентификационен код. "4116".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

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

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо), с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

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

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

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с 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 А или В), началната доза трябва да бъде 5 mg и да се увеличава с повишено внимание.

Пол

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при не-пушачи, спрямо тази при пушачи.

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и придпазни мерки при употреба

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

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не е показан за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови инциденти. В плацебо-контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с

продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония 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 проучвания 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 пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо съответно (1,3 % спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчно-съдови нежелани събития, са с предшестващи рискови фактори. Възраст > 75 години и съдов/смесен тип деменция са идентифицирани като рискови фактори за МСНС във връзка с лечението с оланзапин. В тези проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

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

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животно-застрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Рядко са докладвани и случаи на НМС, свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци могат да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и-симптоми, показателни за НМС, или има на 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

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на 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 средства, включително ZYPREXA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. 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 след 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 нарушения в липидите. При пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPREXA, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според 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, при *in vitro* проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, опитът по време на клиничните проучвания, показва ниска честота на подобни случаи. Тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се той да бъде предписван с повишено внимание на пациентите с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и подобни състояния.

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелулоно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

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 венозния 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 предприети 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 като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

Припадъци

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

Тардивна дискинезия

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

Ортостатична хипотония

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

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано 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 употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не се проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти 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

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

4.6 Фертилност, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Кърмене

В проучване при здрави, кърмещи жени, е установено, че оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция за кърмачето (mg/kg), при стационарни състояния е определена като 1,8 % от дозата, приета от майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са били сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени 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 аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ($\geq 1/10$), 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 (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹
Нарушения на имунната система			
		Свръхчувствителност ¹¹	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴	Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или	Хипотермия ¹²

	Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7, 12}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
		Епистаксис ⁹	
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Подуване на корема ⁹	Панкреатит ¹¹
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (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 Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Инконтиненция на урината, ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гама-глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			
			Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)

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

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

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

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

⁷ Остри симптоми като потене, инсомния, 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 (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в напреднала 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 проучвания 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.

При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и олапзапин води до честота на неутропенията 4,1%; 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 повишаване на теглото. 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). Продължителното лечение с олапзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив 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 да 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 проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система Много чести: Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения Чести: Сухота в устата</p>
<p>Хепато-билиарни нарушения Много чести: Повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

¹³ След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 22 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло (kg) е много често (40,6%), $\geq 15\%$ от изходното телесно тегло е често (7,1%), а $\geq 25\%$ е често (2,5%). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4% $\geq 7\%$, 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 ($< 1,016$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l), и промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ($< 4,39$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните

граница в изходните нива на общия холестерол на гладно ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са много чести.

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В преklinични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; алфа₁-адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението на животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за

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

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

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

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

В 12 месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

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

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

Педиатрична популация

Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефективност 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 флексибилна доза,

започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

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 конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увреждане

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

Пушачи

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

При не-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) в сравнение с пушачи.

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в напреднала възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка, в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

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

Педиатрична популация

Юноши (възраст 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 е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при единична доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително дозо-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцитите при плъхове; не се установяват обаче доказателства за костномозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човека). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието на плода и преходно намаляване нивото на активност на малките животни.

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Лактоза монохидрат
Хипролоза
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка
Хипромелоза
Оцветяваща смес бяла (хипромелоза, титаниев диоксид E171, макрогол, полисорбат 80)
Карнуба вакс
Ядивно синьо мастило (шеллак, безводен етанол, изопропилов алкохол, бутилов алкохол,, пропиленгликол, амониев хидроксид, индигокармин E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Студенопресовани блистерни ленти от алуминий, в картонени опаковки по 28, 35, 56, 70 или 98 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/011 - ZYPREXA – 7,5 mg – обвити таблетки - 28 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/006 - ZYPREXA – 7,5 mg - обвити таблетки - 56 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/025 - ZYPREXA – 7,5 mg - обвити таблетки - 35 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/031 - ZYPREXA – 7,5 mg - обвити таблетки - 70 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/037 - ZYPREXA – 7,5 mg - обвити таблетки - 98 таблетки, за опаковка.

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

Дата на първо разрешаване: 27 септември 1996

Дата на последно подновяване: 27 септември 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 10 mg обвити таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 10 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества с известно действие: всяка обвита таблетка съдържа 312 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

Кръгли, бели, обвити таблетки с надпис "LILLY" и цифров идентификационен код. "4117".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

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

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо), с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

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

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

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с 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 А или В), началната доза трябва да бъде 5 mg и да се увеличава с повишено внимание.

Пол

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при не-пушачи, спрямо тази при пушачи.

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и придпазни мерки при употреба

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

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не е показан за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови инциденти. В плацебо-контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с

продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония 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 проучвания 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 пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 1,3 % спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчносъдови нежелани събития, са 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 проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

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

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на 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 средства, включително ZYPREXA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. 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 след 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 нарушения в липидите. При пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPREXA, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според 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, при *in vitro* проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, опитът по време на клиничните проучвания, показва ниска честота на подобни случаи. Тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се той да бъде предписван с повишено внимание на пациентите с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и подобни състояния.

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (QT корекция *Fridericia* [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, 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 венозния 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 предприети 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 централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

Припадъци

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

Тардивна дискинезия

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

Ортостатична хипотония

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

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано 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 употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не се проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти 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

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

4.6 Фертилност, бременност и кърмене

Бременност

Няма съответни добре контролирани проучвания върху бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, поради ограниченият опит при хора,

оланзапин трябва да се прилага по време на бременност, само ако потенциалната полза превишава потенциалния риск за плода.

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

Кърмене

В проучване при здрави, кърмещи жени, е установено, че оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция за кърмачето (mg/kg), при стационарни състояния е определена като 1,8 % от дозата, приета от майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са били сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени 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 аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ($\geq 1/10$), 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 (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹
Нарушения на имунната система			
		Свръхчувствителност ¹¹	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3}	Развитие или обостряне на диабет,	Хипотермия ¹²

	Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
		Епистаксис ⁹	
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Подуване на корема ⁹	Панкреатит ¹¹
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (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 Алопеция	

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Инконтиненция на урината, ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гама-глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			
			Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)

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

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

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

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

⁷ Остри симптоми като потене, инсомния, 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 (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в напреднала 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 проучвания 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.

При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и олазепин води до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Олазепин, 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 олазепин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с олазепин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполярно разстройство е свързано с повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

Педиатрична популация

Олазепин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да 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 проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото¹³, повишени нива на триглицериди¹⁴, повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол¹⁵</p>
<p>Нарушения на нервната система Много чести: Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения Чести: Сухота в устата</p>
<p>Хепато-билиарни нарушения Много чести: Повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹⁶.</p>

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

¹⁴ Наблюдават се за нормални изходни нива на гладно ($< 1,016$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l), и промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните (< 4,39 mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са много чести.

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В преklinични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; алфа₁-адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението на животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5-HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява

активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен” тест.

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

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 подобрение както на негативните, така и на позитивните симптоми.

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

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

В 12 месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, припациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

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

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

Педиатрична популация

Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефективност 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 флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

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 конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увреждане

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

Пушачи

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

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в напреднала възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка, в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

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

Педиатрична популация

Юноши (възраст 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 е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при единична доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човека). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието на плода и преходно намаляване нивото на активност на малките животни.

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Лактоза монохидрат
Хипролоза
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка
Хипромелоза
Оцветяваща смес бяла (хипромелоза, титаниев диоксид E171, макрогол, полисорбат 80)
Карнуба вакс
Ядивно синьо мастило (шеллак, безводен етанол, изопропилов алкохол, бутилов алкохол, пропиленгликол, амониев хидроксид, индигокармин E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Студенопресовани блистерни ленти от алуминий, в картонени опаковки по 28, 35 56, 70 или 98 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/009 - ZYPREXA – 10 mg–обвити таблетки - 28 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/010 - ZYPREXA – 10 mg-обвити таблетки - 56 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/026 - ZYPREXA – 10 mg - обвити таблетки - 35 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/032 - ZYPREXA – 10 mg - обвити таблетки - 70 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/038 - ZYPREXA – 10 mg - обвити таблетки - 98 таблетки, за опаковка.

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

Дата на първо разрешаване: 27 септември 1996

Дата на последно подновяване: 27 септември 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 15 mg обвити таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 15 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества с известно действие: всяка обвита таблетка съдържа 178 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

Елипсовидни, сини, обвити таблетки с надпис "LILLY" и цифров идентификационен код "4415".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

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

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо), с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечението на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg/дневно. Повишаване на дозата до нива над препоръчаната начална доза се препоръчва, само след съответна клинична преоценка

и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема без връзка с храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При преустановяване приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с 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 А или В), началната доза трябва да бъде 5 mg и да се увеличава с повишено внимание.

Пол

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при не-пушачи, спрямо тази при пушачи.

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не е показан за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови инциденти. В плацебо-контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата

смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония 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 проучвания 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 пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 1,3 % спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчносъдови нежелани събития, са 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 проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

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

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на 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 средства, включително ZYPREXA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. 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 след това веднъж на 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 нарушения в липидите. При пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPREXA, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според 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, при *in vitro* проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, опитът по време на клиничните проучвания, показва ниска честота на подобни случаи. Тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се той да бъде предписван с повишено внимание на пациентите с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и подобни състояния.

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се 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 нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (QT корекция *Fridericia* [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти със синдром на вродено 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 венозния 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 предприети 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 централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

Припадъци

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

Тардивна дискинезия

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

Ортостатична хипотония

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

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано 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 употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително напъняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не се проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин:

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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти 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

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

4.6 Фертилност, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Кърмене

В проучване при здрави, кърмещи жени, е установено, че оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция за кърмачето (mg/kg), при стационарни състояния е определена като 1,8 % от дозата, приета от майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са били сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени 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 аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ($\geq 1/10$), 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 (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹

Нарушения на имунната система			
		Свръхчувствителност ¹¹	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7, 12}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
		Епистаксис ⁹	
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Подуване на корема ⁹	Панкреатит ¹¹
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹

	лечението (вж. точка 4.4)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Инконтиненция на урината, ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гамаглутамил-трансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			
			Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)

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

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 най-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 (≥ 7 mmol/l). Промени в глюкозата на гладно спрямо граничните изходни стойности ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) до най-висока стойност (≥ 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 проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

⁷ Остри симптоми като потене, инсомния, 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 (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в напреднала 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 проучвания 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.

При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и олапзапин води до честота на неутропенията 4,1%; 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 повишаване на теглото. 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). Продължителното лечение с олапзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив 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 да 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 проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

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

Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото ¹³ , повишени нива на триглицериди ¹⁴ , повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол ¹⁵
Нарушения на нервната система Много чести: Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
Стомашно-чревни нарушения Чести: Сухота в устата
Хепато-билиарни нарушения Много чести: Повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).
Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин ¹⁶ .

¹³ След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 22 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло (kg) е много често (40,6%), $\geq 15\%$ от изходното телесно тегло

е често (7,1 %), а ≥ 25 % е често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 % наддават ≥ 7 %, 55,3 % наддават ≥ 15 %, а 29,1 % наддават ≥ 25 % от изходното си телесно тегло.

¹⁴ Наблюдават се за нормални изходни нива на гладно ($< 1,016$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l), и промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ($< 4,39$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са много чести.

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В преklinични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; алфа₁-адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението на животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

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

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

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

В 12 месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

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

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

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

Педиатрична популация

Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефективност 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 флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

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 конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увреждане

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

Пушачи

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

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в напреднала възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка, в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

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

Педиатрична популация

Юноши (възраст 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 е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при единична доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително дозо-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаляване на броя на циркулиращите левкоцитите при плъхове; не се установяват обаче доказателства за костномозъчна цитотоксичност. При ограничен брой

кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човека). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието на плода и преходно намаляване нивото на активност на малките животни.

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Лактоза монохидрат
Хипролоза
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка
Хипромелоза
Оцветяваща смес светло синьо (титаниев диоксид E171, лактоза монохидрат, хипромелоза, индигокармин оцветител (E132))
Карнуба вакс

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Студенопресовани блистерни ленти от алуминий, в картонени опаковки по 28, 35, 56, 70 или 98 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/012 - ZYPREXA – 15 mg – обвити таблетки - 28 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/021 - ZYPREXA – 15 mg - обвити таблетки - 56 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/027 - ZYPREXA – 15 mg - обвити таблетки - 35 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/033 - ZYPREXA – 15 mg - обвити таблетки - 70 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/039 - ZYPREXA – 15 mg - обвити таблетки - 98 таблетки, за опаковка.

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

Дата на първо разрешаване: 27 септември 1996

Дата на последно подновяване: 27 септември 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 20 mg обвити таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 20 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества с известно действие: всяка обвита таблетка съдържа 238 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

Розови, елипсовидни, обвити таблетки с надпис "LILLY" и цифров идентификационен код "4420".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

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

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

Профилактика на рецидив на биполарно разстройство: Препоръчваната начална доза е 10 mg/дневно. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторната им поява се препоръчва продължаване на терапията със същата доза. При появата на нови епизоди на мания, смесени епизоди или епизоди на депресия, лечението с оланзапин трябва да продължи (с оптимизиране на дозата, ако е необходимо), с допълнително лечение на симптомите на нарушение на настроението, ако е клинично показано.

По време на лечението на шизофрения, манийни епизоди и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние, в рамките на 5-20 mg/дневно. Повишаване на дозата до нива над препоръчваната начална доза се препоръчва, само след съответна клинична преоценка

и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема без връзка с храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При преустановяване приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с 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 А или В), началната доза трябва да бъде 5 mg и да се увеличава с повишено внимание.

Пол

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

Пушачи

Началната доза и дозовият режим не е необходимо рутинно да се променят при не-пушачи, спрямо тази при пушачи.

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

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не е показан за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в

сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония 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 проучвания 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 пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 1,3 % спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчносъдови нежелани събития, са 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 проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

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

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на 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 средства, включително ZYPREXA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. 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 след 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 нарушения в липидите. При пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPREXA, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според 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, при *in vitro* проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, опитът по време на клиничните проучвания, показва ниска честота на подобни случаи. Тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се той да бъде предписван с повишено внимание на пациентите с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и подобни състояния.

Чернодробна функция

Често е наблюдавано преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните аминотрансферази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (QT корекция *Fridericia* [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти със синдром на вроден удължен QT, 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 венозния 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 предприети 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 централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

Припадъци

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

Тардивна дискинезия

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

Ортостатична хипотония

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

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано 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 употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително напъняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Не се проучвани дългосрочните последици от тези нежелани събития и те остават непознати (вж. точки 4.8 и 5.1).

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти 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

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

4.6 Фертилност, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Кърмене

В проучване при здрави, кърмещи жени, е установено, че оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция за кърмачето (mg/kg), при стационарни състояния е определена като 1,8 % от дозата, приета от майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са били сънливост, наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени 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 аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ($\geq 1/10$), 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 (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹

Нарушения на имунната система			
		Свръхчувствителност ¹¹	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7, 12}
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			
		Епистаксис ⁹	
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Подуване на корема ⁹	Панкреатит ¹¹
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹

	лечението (вж. точка 4.4)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Инконтиненция на урината, ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гама-глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			
			Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)

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

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 най-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 (≥ 7 mmol/l). Промени в глюкозата на гладно спрямо граничните изходни стойности ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) до най-висока стойност (≥ 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 проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

⁷ Остри симптоми като потене, инсомния, 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 (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в напреднала 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 проучвания 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.

При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и олапзапин води до честота на неутропенията 4,1%; 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 повишаване на теглото. 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). Продължителното лечение с олапзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив 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 да 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 проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

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

Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото ¹³ , повишени нива на триглицериди ¹⁴ , повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол ¹⁵
Нарушения на нервната система Много чести: Седиране (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
Стомашно-чревни нарушения Чести: Сухота в устата
Хепато-билиарни нарушения Много чести: Повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4).
Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин ¹⁶ .

¹³ След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 22 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло (kg) е много често (40,6%), $\geq 15\%$ от изходното телесно тегло

е често (7,1 %), а ≥ 25 % е често (2,5 %). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4 % наддават ≥ 7 %, 55,3 % наддават ≥ 15 %, а 29,1 % наддават ≥ 25 % от изходното си телесно тегло.

¹⁴ Наблюдават се за нормални изходни нива на гладно ($< 1,016$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l), и промени от референтните граници в изходните нива на триглицеридите на гладно ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Промени в изходните нива на общия холестерол на гладно спрямо нормалните ($< 4,39$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са наблюдавани често. Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са много чести.

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В преklinични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; алфа₁-адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

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

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

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

В 12 месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

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

превъзходство спрямо литий по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на биполярно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%; $p=0,055$).

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

Педиатрична популация

Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до краткосрочни данни за ефективност при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с биполярно разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 юноши. Оланзапин е използван като флексибилна доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и на пролактина (вж. точки 4.4 и 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение като достига максимални плазмени концентрации между 5-ия и 8-ия час. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение не е определяна.

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 конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-дезметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходния оланзапин.

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увреждане

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

Пушачи

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

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в напреднала възраст, в сравнение с по-младите индивиди, при жените в сравнение с мъжете, както и при непушачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка, в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

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

Педиатрична популация

Юноши (възраст 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 е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при единична доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително дозо-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаляване на броя на циркулиращите левкоцитите при плъхове; не се установяват обаче доказателства за костномозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [пощ под

кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човека). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието на плода и преходно намаляване нивото на активност на малките животни.

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Лактоза монохидрат
Хипролоза
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка
Хипромелоза
Оцветяваща смес розова (титаниев диоксид E171, макрогол, лактоза монохидрат, хипромелоза, синтетичен червен железен оксид)
Карнуба вакс

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Студенопресовани блистерни ленти от алуминий, в картонени опаковки по 28, 35, 56, 70 или 98 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/014 - ZYPREXA – 20 mg – обвити таблетки - 28 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/022 - ZYPREXA – 20 mg - обвити таблетки - 56 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/028 - ZYPREXA – 20 mg - обвити таблетки - 35 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/034 - ZYPREXA – 20 mg - обвити таблетки - 70 таблетки, за опаковка.

EU/1/96/022/040 - ZYPREXA – 20 mg - обвити таблетки - 98 таблетки, за опаковка.

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

Дата на първо разрешаване: 27 септември 1996

Дата на последно подновяване: 27 септември 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/YYYY}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 10 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 10 mg оланзапин (*olanzapine*). След приготвяне всеки милилитър от разтвора съдържа 5 mg оланзапин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор
Жълт лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

ZYPREXA прах за инжекционен разтвор е показан за бърз контрол на състояния на възбуда и безпокойство при пациенти с шизофрения или манийни епизоди при биполярно разстройство, когато пероралната терапия не е подходяща. Лечението със ZYPREXA прах за инжекционен разтвор трябва да се преустанови и да се продължи с приложението на перорален оланзапин, веднага щом това е клинично уместно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

За интрамускулно приложение. Да не се прилага венозно или подкожно. ZYPREXA прах за инжекционен разтвор е предназначен само за краткотрайна употреба, максимално до три последователни дни.

Максималната дневна доза оланзапин (включваща всички лекарствени форми на оланзапин) е 20 mg.

Препоръчаната начална доза е 10 mg оланзапин дневно, приложена като една интрамускулна инжекция. Може да се прилага по-ниска доза (5 mg или 7,5 mg), на базата на индивидуалния клиничен статус, което трябва да включва също разглеждане на вече приложените лекарствени продукти, както като поддържаща терапия, така и като лечение на острото състояние (вж. точка 4.4). В зависимост от индивидуалните клинични данни, 2 часа след първата инжекция може да се направи втора инжекция от 5-10 mg на базата на индивидуалния клиничен статус. Не трябва да се правят повече от 3 инжекции за всеки 24-часов период и максималната дневна доза от 20 mg olanzapine (включваща всички лекарствени форми) не трябва да бъде превишавана.

ZYPREXA прах за инжекционен разтвор трябва да се разтваря според указанията в точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

За допълнителна информация относно продължителното лечение с перорален оланзапин (5 до 20 mg дневно) вижте Кратка характеристика на продукта ZYPREXA обвити таблетки или ZYPREXA VELOTAB таблетки, диспергиращи се в устата.

Педиатрична популация

Няма опит при деца. ZYPREXA прах за инжекционен разтвор не се препоръчва за употреба при деца и подрастващи поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст (> 60 години) е препоръчително да се започне с 2,5 – 5 mg. В зависимост от клиничното състояние на пациента (вж. точка 4.4), 2 часа след първата инжекция може да се постави втора, 2,5 – 5 mg. За интервал от 24 часа не трябва да се правят повече от 3 инжекции и максималната дневна доза от 20 mg (включваща всички лекарствени форми) на оланзапин не трябва да бъде превишавана.

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пол

Дозата и дозовите граници не трябва рутинно да се преизчисляват за жените, в сравнение с дозите при мъже.

Пушачи

Дозата и дозовите граници не трябва да се преизчисляват рутинно за непушачите в сравнение с дозите при пациентите пушачи.

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушачи), трябва да се има предвид намаляване на дозата. При такива пациенти трябва да се подходи консервативно при необходимост от допълнителни инжекции.

(Вижте точка 4.5 и точка 5.2.)

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Пациенти, за които е известно, че има риск от теснобъгълна глаукома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността на интрамускулния оланзапин не е изследвана при пациенти с напрегнатост и поведенчески разстройства, които не са свързани с шизофрения или манийни епизоди.

Нестабилни здравословни състояния

Оланзапин не трябва да се прилага интрамускулно при пациенти с нестабилно здравословно състояние, като остър миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, тежка хипотония и/или брадикардия, синдром на болния синусов възел или след сърдечна операция. Ако не може да бъде снета анамнеза на пациента за някое от тези нестабилни състояния, трябва да се преценят рисковете и предимствата на интрамускулното приложение на оланзапин в сравнение с други алтернативни методи на лечение.

Едновременно приложение на бензодиазепини и други лекарствени продукти

Трябва да се обърне специално внимание на пациенти, които са получавали лечение с други лекарствени продукти, повлияващи хемодинамиката по начин, подобен на този на интрамускулния оланзапин – включително други антипсихотици (перорални и/или интрамускулни) и бензодиазепини (вж. точка 4.5). Много рядко (< 0,01%) е съобщавано за връзка във времето на лечението с интрамускулен оланзапин и хипотония, брадикардия,

потискане на дишането и смърт, особено при пациенти, които са получавали бензодиазепини и/или други антипсихотици (вж. точка 4.8).

Едновременното инжектиране на интрамускулен оланзапин и парентерален бензодиазепин не се препоръчва, поради възможността за прекомерна седация, кардиореспираторна депресия и в много редки случаи смърт (вж. точка 4.5 и точка 6.2). Ако се прецени, че пациентът се нуждае от парентерално лечение с бензодиазепини, то трябва да се приложи поне един час след интрамускулното приложение на оланзапин. Ако на пациента е направен парентерално бензодиазепин, интрамускулното приложение на оланзапин трябва да се има предвид само след внимателна преценка на клиничния статус и пациентът трябва внимателно да бъде мониториран за прекомерно седирание и потискане на сърдечната дейност и дишането.

Хипотония

Много важно е, пациентите лекувани с оланзапин интрамускулно, да се наблюдават за поява на хипотония, включително ортостатична хипотония, брадиаритмия и/или хиповентилация, особено през първите 4 часа след инжектиране, а близкото проследяване да продължи и след този период, ако е клинично показано. Артериалното налягане, пулса, дихателната честота и промените в съзнанието трябва да се проследяват редовно ако е необходимо, да се проведе лечение. Пациентите трябва да останат на легло, ако имат замайване или сънливост след инжекцията, докато прегледа установи, че не страдат от хипотония, включително ортостатична хипотония, брадиаритмия и/или хиповентилация.

Безопасността и ефективността на интрамускулния оланзапин не е оценявана при пациенти с алкохолна или лекарствена интоксикация (както с предписаната и със забранени лекарствени продукти) (вж. точка 4.5).

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не е показан за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти, поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третиран с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония 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 проучвания 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 пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третиран с плацебо (съответно 1,3 % спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчносъдови нежелани събития, са 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 проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

Употребата на оланзапин за лечение на психози при пациенти с болестта на Паркинсон, свързани с приема на допаминов агонист, не се препоръчва. В клинични проучвания много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата

симптоматика и халюцинации (вж. точка 4.8), а оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на психотични симптоми. В тези проучвания се изисква пациентите да бъдат първоначално стабилизиращи с най-ниската ефективна доза антипаркинсонов лекарствен продукт (допаминов агонист) и да запазят същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозирания по време на проучването. Оланзапин е започван в дози от 2,5 mg/дневно и титриран до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

Нечести са съобщенията за хипергликемия и/или развитие, или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е докладвано предшествашо повишаване на теглото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е съответно клинично мониториране, според използваните указания за употреба на 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 средства, включително ZYPREXA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. 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 след това на всеки три месеца.

Промените 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 нарушения в липидите. При пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPREXA, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според 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, при *in vitro* проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, опитът при клинични проучвания с пероралната му форма доказва, че честотата на възникване на свързани с това инциденти е ниска. Тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, препоръчва се той да бъде изписван с повишено внимание на пациенти с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус, и свързани с това състояния.

Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни покачвания на чернодробните аминотрансферази ALT и AST, особено в ранния етап на лечението. Изисква се повишено внимание при пациентите с повишени ALT и/или AST, при които се наблюдават признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при пациенти с предишни заболявания, свързани с ограничени функционални резерви на черния дроб или такива, които са били лекувани с

потенциално хепатотоксични медикаменти. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), трябва да бъде прекъснато лечението с оланзапин.

Неутропения

Необходимо е внимание при пациентите, които по някаква причина са с по-нисък брой на левкоцитите и/или неутрофилите, при пациенти за които е известно, че получават продукти, причиняващи неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено индуцирано подтискане на костния мозък/ костно-мозъчна токсичност, при пациенти с подтискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациенти с хиперезинофилия или миелопролиферативни заболявания. Неутропения обикновено се наблюдава често при едновременно приложение на оланзапин с валпроат (вж. точка 4.8)

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

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 венозния 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 предприети 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 централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или които са изложени на фактори, които могат да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при такива пациенти, които са лекувани с оланзапин. При повечето от тези случаи е имало анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на терапията до една година, пероралният оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на появила се по време на лечението дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с дълготрайното приложение и затова, ако се проявят белези или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лекарството.

Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с перорален оланзапин при пациенти в напреднала възраст е наблюдавана нечесто ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст повече от 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано 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 употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Няма проучвания върху интрамускулното приложение на оланзапин при пациенти с алкохолна или лекарствена интоксикация (вж. точка 4.4).

Трябва да се подхожда внимателно при пациенти, които консумират алкохол или се лекуват със средства, водещи до хипотония, брадикардия, подтискане на дишането или централната нервна система (вж. точка 4.4).

Потенциални взаимодействия след интрамускулна инжекция

В проучване на единична доза от 5 mg оланзапин, приложен интрамускулно 1 час преди 2 mg лоразепам интрамускулно (който се метаболизира чрез глюкорониране), фармакокинетиката на двете лекарства остава непроменена. Комбинирането на двата продукта обаче, засилва сънливостта, която се наблюдава всеки от тях по отделно. Не се препоръчва едновременно приложение на инжекционен оланзапин и парентерален бензодиазепин (вж. точка 4.4 и точка 6.2).

Потенциални взаимодействия повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да се индуцира от тютюнопушене и карбамазепин, което може да предизвика намаляване на концентрацията на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличаване на клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично мониториране и при необходимост може да се обсъди увеличаване на дозата оланзапин. (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефекта на директните и индиректните допаминови агонисти (вж. точка 6.2).

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Липсата на взаимодействие се потвърждава в *in vivo* изследвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от описаните по-долу лекарствени вещества: трициклични антидепресанти (повлияващи предимно групата CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не е установено взаимодействие на оланзапин с литий или бипериден, приложени успоредно с него.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показват, че е необходима корекция на дозировката след включването на оланзапин.

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилност, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания върху бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Поради ограниченият опит при хора, в такива случаи лекарственият продукт може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надвишава потенциалните рискове за плода.

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

Кърмене

В изпитване със здрави, кърмещи жени, оланзапин се е екскретирал с майчиното мляко. Средната експозиция за деца (mg/kg) при стационарно състояние е изчислена на 1,8 % от дозата, която е приела майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като, оланзапин може да доведе до 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

Чест ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) нежелан ефект, свързан с употребата на интрамускулен оланзапин при клинични проучвания, е сомнолентността.

В постмаркетингови съобщения, много рядко е съобщавано за свързано с лечението с интрамускулен оланзапин потискане на дишането, хипотония или брадикардия, и смърт, главно при пациенти, които са получавали едновременно бензодиазепини, и/или други антипсихотични лекарствени продукти или които са лекувани с по-високи, от препоръчителните дневни дози оланзапин (вж. точка 4.4 и 4.5).

Представената таблица се базира на докладвани нежелани лекарствени ефекти и лабораторни изследвания по- скоро за ZYPREXA прах за инжекционен разтвор, отколкото за перорален оланзапин, получени при клинични проучвания.

Сърдечни нарушения <i>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):</i> Брадикардия с или без хипотония или синкоп, тахикардия. <i>Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/10$):</i> Синусов арест.
Съдови нарушения <i>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):</i> Ортостатична хипотония, хипотония.
Дихателни нарушения <i>Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/10$):</i> Хиповентилация.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):</i> Дискомфорт в областта на инжектиране.

Посочените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при перорално приложение на оланзапин и при интрамускулно приложение на оланзапин с удължено освобождаване, но могат да се проявят и при приложение на ZYPREXA прах за инжекционен разтвор.

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са били сънливост , наддаване на тегло, еозинофилия, увеличени 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 аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ($\geq 1/10$), 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 (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтани съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения ¹¹
Нарушения на имунната система			
		Свръхчувствителност ¹¹	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теллото 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, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване ^{7, 12}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
		Епистаксис ⁹	
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Подуване на корема ⁹	Панкреатит ¹¹

Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
		Инконтиненция на урината, ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гама-глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин	
			С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			
			Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)

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

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 най-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 (≥ 7 mmol/l). Промени в глюкозата на гладно спрямо граничните изходни стойности ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) до най-висока стойност (≥ 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 проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е по-висока, но не е статистически значимо различна от плацебо. Лекуваните с оланзапин пациенти имат по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липсата на подробна информация относно предходната анамнеза на индивидуални остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин причинява в по-малка степен тардивна дискинезия и/или други екстрапирамидни синдроми.

⁷ Остри симптоми като потене, инсомния, 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 (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в напреднала 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 проучвания 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.

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

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамични ефекти

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

В преклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; алфа₁-адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението на животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5-HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5-HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е характерно за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен” тест.

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

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

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

В 12 месечно проучване при профилактика на рецидиви на манийни епизоди, при пациенти, получили ремисия при лечение с оланзапин и рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, оланзапин е показал статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичните крайни точки за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство. Оланзапин също е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на рецидиви както на мания, така и на депресия.

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

В едно изследване на фармакокинетиката при здрави доброволци с доза от 5 mg ZYPREXA прах за инжекционен разтвор е постигната приблизително 5 пъти по-висока максимална плазмена концентрация (C_{max}) от тази, наблюдавана при перорално приложение на същата доза оланзапин. C_{max} се постига по-бързо след интрамускулно в сравнение с перорално приложение (15 до 45 минути в сравнение с 5 до 8 часа). Както и при перорално приложение, C_{max} и площта под кривата след интрамускулно приложение са право пропорционални на приложената дозировка. За една и съща доза оланзапин, приложен интрамускулно и перорално, площта под кривата, полуживотът, клирънсът и обемът на разпределение са подобни. Метаболитните профили след интрамускулно и перорално приложение са подобни.

При не-пушачи (мъже и жени) средното време на полуелиминиране при интрамускулно приложен оланзапин е удължено (38,6 срещу 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 l/час) в сравнение с пушачи.

По-долу са описани допълнителни фармакокинетични данни за пероралното приложение на оланзапин.

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 конюгиране и окисление. Главният метаболит в кръвта е 10-N-глюкоронид, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера. За образуването на метаболитите N-диметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. *In vivo* и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото оланзапин в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходното лекарство оланзапин. След перорално приложение средното време на полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

Елиминиране

При здрави стари хора (65 години и повече) средното време на полуживот на перорално приложение на оланзапин е удължено в сравнение с по-млади лица (51,8 срещу 33,8 часа), а

клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, която се наблюдава при старите хора не се отличава от тези при пациенти в зряла възраст. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 години дози от 5 до 20 mg/ден не са били свързани с някакви по-особени нежелани събития.

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

Бъбречно увреждане

Не е установена значима разлика в средното време на полуживот (37,7 срещу 32,4 часа), както и в клирънса на продукта (21,2 срещу 25,0 l/час) между пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <10 ml/мин.) и здрави лица. Проучванията показват, че около 57% от белязания с радиоактивни изотопи оланзапин се установява в урината главно под формата на метаболити.

Пушачи

При пушачи с лекостепенна чернодробна увреда, след перорално приложение на оланзапин, средното време на полуживот (39,3 часа) е удължено, а клирънсът (18,0 l/час) намален в сравнение със здрави непушачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час).

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при стари в сравнение с млади пациенти, при жени в сравнение с мъже, както и при непушачи в сравнение с пушачи. Значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка, в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

Не е установена разлика във фармакокинетичните параметри при изследване на европейци, японци и китайци.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при единична доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително дозо-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и

неспецифично намаление на броя на циркулиращите левкоцитите при плъхове; не се установяват обаче доказателства за костномозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 mg/kg/ден (общата експозиция на оланзапин [площ под кривата] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека, при прием на доза от 12 mg дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните клетки или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенен ефект. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половият цикъл се засяга при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а репродуктивните параметри са засегнати при плъхове, на които е давана доза от 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при човека). В поколението на плъховете, на които е даван оланзапин се наблюдава забавяне в развитието на плода и преходно намаляване нивото на активност на малките животни.

Мутагенност

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

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Лактоза монохидрат
- Тартарова киселина, Е 344
- Хлороводородно киселина.
- Натриев хидроксид.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на споменатите в точка 6.6.

Оланзапин за инжектиране не трябва да се комбинира в една спринцовка с диазепам за инжектиране, защото настъпва преципитация при смесването на тези продукти.

Лоразепам за инжектиране не трябва да се използва за приготвяне на инжекционен оланзапин, тъй като комбинирането води до забавено време за разтваряне.

Оланзапин за инжектиране не трябва да се комбинира в една спринцовка с инжекционен халоперидол, тъй като е наблюдавано ниско рН водещо с времето до деградация на оланзапин.

6.3 Срок на годност

Прах: 3 години.

Разтвор (след приготвяне): 1 час. Да не се замразява.

6.4 Специфични условия за съхранение

Съхранява се при температура под 25°C. Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. За съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I от 5 ml

В картонена опаковка съдържа 1 или 10 флакон(а).

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Пригответе ZYPREXA прах за инжекционен разтвор само с вода за инжекции, според стандартните техники за разваряне на продукти за парентерално приложение. За приготвяне на разтвора не трябва да се използват други разтворители (вж. точка 6.2).

1. Изтеглете 2,1 mg вода за инжекции в стерилна спринцовка. Инжектирайте във флакона ZYPREXA.
2. Разклатете флакона, докато съдържанието се разтвори напълно и се получи разтвор с жълт цвят. Флаконът съдържа 11,0 mg. Оланзапин, като разтвор 5 mg/ml (1 mg оланзапин остава във флакона и спринцовката, така че остават 10 mg оланзапин за инжектиране).
3. В следващата таблица са дадени обемите за инжектиране в зависимост от различните дози оланзапин:

Доза (mg)	Обем на инжектираното количество (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Прилагайте разтвора интрамускулно. Не го прилагайте интравенозно или подкожно.
5. Изхвърлете спринцовката и ако е останал неизползван разтвор, според клиничните изисквания.
6. Използвайте разтвора веднага до 1 час от приготвянето.

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се изследват визуално преди приложение за наличието на малки частички.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/016– ZYPREXA – прах за инжекционен разтвор. 1 флакон
EU/1/96/022/017– ZYPREXA - прах за инжекционен разтвор. 10 флакона

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

Дата на първо разрешаване: 27 септември 1996

Дата на последно подновяване: 27 септември 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/УУУУУ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(те), отговорен(и) за освобождаване на партидите в ЕИО

Обвити таблетки:

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Испания

Прах за разтвор за инжекции:

Lilly Pharma Fertigung Und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Германия.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ОТ ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ В БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 2,5 mg обвити таблетки
оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка обвита таблетка съдържа 2,5 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат; вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 обвити таблетки
35 обвити таблетки
56 обвити таблетки
70 обвити таблетки
98 обвити таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/002 28 обвити таблетки

EU/1/96/022/023 35 обвити таблетки

EU/1/96/022/019 56 обвити таблетки

EU/1/96/022/029 70 обвити таблетки

EU/1/96/022/035 98 обвити таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ZYPREXA 2,5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
ZYPREXA 2,5 mg ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ, ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 2,5 mg обвити таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ОТ ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ В БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 5 mg обвити таблетки
оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка обвита таблетка съдържа 5 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат; вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 обвити таблетки
35 обвити таблетки
56 обвити таблетки
70 обвити таблетки
98 обвити таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/004 28 обвити таблетки
EU/1/96/022/024 35 обвити таблетки
EU/1/96/022/020 56 обвити таблетки
EU/1/96/022/030 70 обвити таблетки
EU/1/96/022/036 98 обвити таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ZYPREXA 5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
ZYPREXA 5 mg ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ, ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 5 mg обвити таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ОТ ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ В БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 7,5 mg обвити таблетки
оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка обвита таблетка съдържа 7,5 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат; вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 обвити таблетки
35 обвити таблетки
56 обвити таблетки
70 обвити таблетки
98 обвити таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/011 28 обвити таблетки
EU/1/96/022/025 35 обвити таблетки
EU/1/96/022/006 56 обвити таблетки
EU/1/96/022/031 70 обвити таблетки
EU/1/96/022/037 98 обвити таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ZYPREXA 7,5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
ZYPREXA 7,5 mg ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ, ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 7,5 mg обвити таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ОТ ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ В БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZUPREXA 10 mg обвити таблетки
оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка обвита таблетка съдържа 10 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат; вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 обвити таблетки
35 обвити таблетки
56 обвити таблетки
70 обвити таблетки
98 обвити таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/009 28 обвити таблетки
EU/1/96/022/026 35 обвити таблетки
EU/1/96/022/010 56 обвити таблетки
EU/1/96/022/032 70 обвити таблетки
EU/1/96/022/038 98 обвити таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ZYPREXA 10 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
ZYPREXA 10 mg ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ, ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 10 mg обвити таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ОТ ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ В БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZUPREXA 15 mg обвити таблетки
оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка обвита таблетка съдържа 15 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат; вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 обвити таблетки
35 обвити таблетки
56 обвити таблетки
70 обвити таблетки
98 обвити таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/012 28 обвити таблетки
EU/1/96/022/027 35 обвити таблетки
EU/1/96/022/021 56 обвити таблетки
EU/1/96/022/033 70 обвити таблетки
EU/1/96/022/039 98 обвити таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ZYPREXA 15 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
ZYPREXA 15 mg ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ, ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 15 mg обвити таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ОТ ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ В БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 20 mg обвити таблетки
оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка обвита таблетка съдържа 20 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат; вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 обвити таблетки
35 обвити таблетки
56 обвити таблетки
70 обвити таблетки
98 обвити таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/014 28 обвити таблетки

EU/1/96/022/028 35 обвити таблетки

EU/1/96/022/022 56 обвити таблетки

EU/1/96/022/034 70 обвити таблетки

EU/1/96/022/040 98 обвити таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ZYPREXA 20 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
ZYPREXA 20 mg ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ, ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 20 mg обвити таблетки
Оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ОТ ФЛАКОН С ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 10 mg прах за инжекционен разтвор
оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 10 mg оланзапин. След разтваряне всеки милилитър от разтвора съдържа 5 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат, тартарова киселина, хлороводородна киселина, натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор. 1 флакон
Прах за инжекционен разтвор. 10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение. Флакони за еднократна употреба. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Разтворът да се използва до 1 час след приготвянето му

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете спринцовката и неизползваното количество по подходящ начин

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/016 Прах за инжекционен разтвор. 1 флакон
EU/1/96/022/017 Прах за инжекционен разтвор. 10 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ ВЪРХУ ФЛАКОНА С 10 МG ПРАХ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA 10 mg оланзапин прах за инжекционен разтвор
i.m. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Интрамускулно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP
Разтворът да се използва до 1 час след приготвянето му

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

10 mg olanzapine за флакон

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ZYPREXA 2,5 mg обвити таблетки
ZYPREXA 5 mg обвити таблетки
ZYPREXA 7,5 mg обвити таблетки
ZYPREXA 10 mg обвити таблетки
ZYPREXA 15 mg обвити таблетки
ZYPREXA 20 mg обвити таблетки
оланзапин (olanzapine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ZYPREXA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ZYPREXA
3. Как да приемате ZYPREXA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZYPREXA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZYPREXA и за какво се използва

ZYPREXA принадлежи към групата лекарства, наречени антипсихотици и се използва за лечение на следните заболявания:

- Шизофрения - заболяване със симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи обекти, налудни мисли, необичайна подозрителност и затваряне в себе си. Хората с това заболяване може също да се чувстват подтиснати, тревожни или напрегнати.
- Умерено тежки до тежки манийни епизоди - състояния със симптоми на възбуда или еуфория.

ZYPREXA показва, че предпазва повторна поява на тези симптоми при пациенти с биполарно разстройство, при които манийният епизод се повлиян от лечение с оланзапин.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемате ZYPREXA

Не приемайте ZYPREXA

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към оланзапин или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Алергичната реакция може да се разпознае по наличието на обрив, сърбеж, оток на лицето, подуване на устните или недостиг на въздух. Ако това се случи с Вас, обърнете се към Вашия лекар.
- Ако някога Ви е поставена диагноза за проблеми с очите като например някои видове глаукома (повишено налягане в окото).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете ZYPREXA.

- Не се препоръчва употребата на ZYPREXA при пациенти в старческа възраст с деменция, тъй като при тях това лекарство може да има сериозни нежелани лекарствени реакции.
- Лекарства от този тип могат да предизвикат необичайни движения предимно в областта на лицето и езика. Ако това се случи след като сте приели ZYPREXA, кажете на Вашия лекар.
- Много рядко, лекарства от този тип могат да предизвикат комбинация от температура, учестено дишане, потене, скованост на мускулите и сънливост или безсъние. Ако това се случи, незабавно потърсете Вашия лекар.
- Наблюдавано е наддаване на тегло при пациенти, които приемат ZYPREXA. Вие и Вашият лекар трябва редовно да проверявате теглото Ви.
- При пациенти, които приемат ZYPREXA, са наблюдавани високи нива на кръвна захар и на масти в кръвта (триглицериди и холестерол). Вашият лекар трябва да прави кръвни изследвания, за да проверява кръвната захар и нивата на някои масти, преди да започнете приема на ZYPREXA и редовно по време на лечението.
- Уведомете лекаря, ако Вие или някой във Вашето семейство някога сте имали кръвни съсиреци, тъй като лекарства като това се свързват с образуването на кръвни съсиреци.

Ако страдате от някое от изброените по-долу заболявания, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо:

- Инсулт или “мини” инсулт (временни признаци на инсулт)
- Болест на Паркинсон
- Проблеми с простатата
- Чревна непроходимост (паралитичен илеус)
- Чернодробно или бъбречно заболяване
- Заболявания на кръвта
- Сърдечно заболяване
- Диабет
- Гърчове

Ако страдате от деменция, Вие или човекът, който се грижи за Вас/Ваш роднина трябва да информира Вашия лекар, ако някога сте имали инсулт или “мини” инсулт.

Като рутинна предпазна мярка, ако сте на възраст над 65 г., Вашето кръвно налягане трябва да се наблюдава от Вашия лекар.

Деца и юноши

ZYPREXA не е предназначен за пациенти под 18-годишна възраст.

Други лекарства и ZYPREXA

Приемайте други лекарства по време на лечението със ZYPREXA, само ако Вашият лекар Ви е казал, че това е възможно. Вие може да почувствате сънливост, ако приемате ZYPREXA в комбинация с антидепресанти или лекарства за лечение на тревожност или такива подпомагачи съня (транквилизатори).

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства за болестта на Паркинсон.
- карбамазепин (противоепилептично и стабилизиращо настроението лекарство), флувоксамин (антидепресант), или ципрофлоксацин (антибиотик), тъй като това може да наложи промяна на Вашата доза ZYPREXA.

ZYPREXA и алкохол

Не пийте алкохол, по време на лечението със ZYPREXA, тъй като едновременно с алкохол може да доведе до появата на сънливост.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вие не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Вие не трябва да приемате това лекарство, в случай на кърмене, тъй като малко количество от ZYPREXA може да премине в кърмата.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чийто майки са употребявали ZYPREXA през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост и/или слабост на мускулите, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми потърсете своя лекар.

Шофиране и работа с машини

Има опасност от появата на сънливост по време на приема на ZYPREXA. Ако това се случи не шофирайте и не работете с никаква апаратура или машини. Уведомете Вашия лекар.

ZYPREXA съдържа лактоза

Ако Вашият лекар ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да вземете това лекарство.

3. Как да приемате ZYPREXA

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки ZYPREXA да приемате и колко дълго да ги приемате. Дневната доза на ZYPREXA е между 5 и 20 mg. Консултирайте се с Вашия лекар, ако симптоми Ви се възобновят, но не спирайте приема на ZYPREXA, докато Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Вие трябва да приемате ZYPREXA веднъж дневно, следвайки препоръките на Вашия лекар. Опитвайте се да вземете таблетките по едно и също време, всеки ден. Приемът на таблетките не зависи от приема на храна. Вие трябва да глътнете таблетките ZYPREXA цели с вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза ZYPREXA

При пациентите, приели повече от необходимото количество ZYPREXA се наблюдават следните симптоми: учестена сърдечна дейност, възбуда/агресивност, проблеми с говора, необичайни движения (особено на лицето или езика) и различна степен на нарушение на съзнанието. Други симптоми може да бъдат: внезапна обърканост, припадък (епилепсия), кома, комбинация от треска, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост, забавяне на сърдечната честота, аспирация, повишено или понижено кръвно налягане, нарушен сърдечен ритъм. Веднага потърсете Вашия лекар или направо отидете в най-близкото болнично заведение, ако имате някой от горните симптоми. Покажете на лекаря опаковката на Вашите таблетки.

Ако сте пропуснали да приемете ZYPREXA

Вземете таблетките веднага щом се сетите. Не приемайте две дози в един ден.

Ако сте спрели да приемате ZYPREXA

Не спирайте лечението с таблетките само защото сте се почувствали по-добре. Важно е да продължите да приемате ZYPREXA толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар.

Ако внезапно спрете да приемате ZYPREXA, може да се наблюдават признаци като например изпотяване, неспособност да се спи, тремор, тревожност или гадене и повръщане. Вашият лекар може да Ви предложи да намалите дозата постепенно, преди да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате:

- необичайни движения (чест нежелан ефект, който може да засегне до 1 на 10 човека) главно на лицето или езика;
- кръвни съсиреци във вените (нечест нежелан ефект, който може да засегне до 1 на 100 човека), особено в краката (признаците включват оток, болка и зачервяване на крака), които може да се придвижат по кръвоносните съдове до белия дроб, причинявайки болка в областта на гръдния кош и затруднено дишане. Ако забележите някой от тези признаци, потърсете медицински съвет незабавно
- комбинация от температура, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и дремливост или сънливост (честотата на този нежелан ефект не може да бъде оценена от наличните данни)

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека) включват наддаване на тегло; сънливост и повишения в нивата на пролактин в кръвта. В началото на лечението някои хора могат да почувстват замаяност или слабост (със забавяне на сърдечната честота), особено при изправяне от легнало или седнало положение. Това обикновено преминава от самосебе си, но ако това не стане, уведомете Вашия лекар.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) включват промени в нивата на някои кръвни клетки, масти в кръвообращението и в началото на лечението временно повишение на чернодробните ензими; повишения в нивата на захарта в кръвта и урината; повишения в нивата на пикочната киселина и креатинфосфокиназата в кръвта; засилено чувство на глад; замаяност; безпокойство; тремор; необичайни движения (дискинезии); запек; сухота в устата; обрив; загуба на сила; прекомерна уморяемост; задържане на вода, водещо до отичане на ръцете, глезените или на стъпалата; висока температура; болки в ставите; и сексуални дисфункции, като намалено либидо при мъже и жени или еректилна дисфункция при мъже.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) включват свръхчувствителност (напр., подуване на устата и гърлото, сърбеж, обрив); диабет или влошаване на диабета, понякога свързано с кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома; гърчове, обикновено свързани с гърчове в миналото (епилепсия); мускулна скованост или спазми (включително движения на очите); проблеми с говора; бавен сърдечен пулс; чувствителност към слънчева светлина; кървене от носа; подуване на корема; загуба на памет или забравяне; незадържане на урината; затруднение при уриниране; косопад; липса или намаление на менструалните цикли и промени в гърдите при мъже и жени, като патологична продукция на кърма или патологично нарастване.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека) включват понижаване на нормалната телесна температура; нарушения на сърдечния ритъм; внезапна необяснима смърт; възпаление на задстомашната жлеза, причиняващо силна коремна болка, температура и неразположение; чернодробно заболяване, проявяващо се като пожълтяване на кожата и на

бялата част на очите; мускулно заболяване, проявяващо се като необясними болки и страдания; продължителна и/или болезнена ерекция.

Докато приемат оланзапин, пациентите в напреднала възраст с деменция, могат да получат инсулт, пневмония, незадържане на урината, падания, силна уморемост, зрителни халюцинации, покачване на температурата, зачервяване на кожата и да имат проблеми с походката. В тази специфична група пациенти има съобщения и за няколко случая с фатален изход.

При пациенти с болестта на Паркинсон, ZYPREXA може да доведе до влошаване на симптомите.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

5. Как да съхранявате ZYPREXA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност, отбелязан върху катронената опаковка.

ZYPREXA трябва да се съхранява в оригиналната си опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZYPREXA

- Активното вещество е оланзапин. Всяка таблетка ZYPREXA съдържа 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg или 20 mg от активното вещество. Точното количество е показано на опаковката на Вашата ZYPREXA.
- Другите съставки са:
(ядро на таблетката) лактоза монохидрат, хипролоза, кросповидон, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат и
(таблетна обвивка) хипромелоза, титаниев диоксид (E171), карнуба вакс.
- В допълнение различните по количество активно вещество таблетки ZYPREXA съдържат следните съставки:

КОЛИЧЕСТВО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО

ДРУГИ СЪСТАВКИ

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg и 10 mg
таблетки

(таблетна обвивка) шеллак, макрогол, пропиленгликол, полисорбат 80 и индигокармин оцветител (E132), безводен етанол, изопропилов алкохол, бутилов алкохол, амониев хидроксид

ZYPREXA 15 mg таблетка

(таблетна обвивка) триацетин и индигокармин оцветител (E132)

ZYPREXA 20 mg таблета

(таблетна обвивка) макрогол и синтетичен

червен железен оксид (E172)

Как изглежда ZYPREXA и какво съдържа опаковката

ZYPREXA 2,5 mg обвити таблетки са бели с надпис "LILLY" и цифров идентификационен код "4112".

ZYPREXA 5 mg обвити таблетки са бели с надпис "LILLY" и цифров идентификационен код "4115".

ZYPREXA 7,5 mg обвити таблетки са бели с надпис "LILLY" и цифров идентификационен код "4116".

ZYPREXA 10 mg обвити таблетки са бели с надпис "LILLY" и цифров идентификационен код "4117".

ZYPREXA 15 mg обвити таблетки са бледо сини.

ZYPREXA 20 mg обвити таблетки са розови.

ZYPREXA се предлага в картонени опаковки, съдържащи 28, 35, 56, 70 или 98 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Нидерландия.

Производител

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Испания

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
Тел: + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France SAS

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0)30 6025800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos,
Lda
Tel: + 351 21 412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tél: + 33 (0) 1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited, pārstāvniecība Latvijā

Tel: + 371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel +370 (5) 2649600

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly, farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358 (0)9 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46 (0)8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44 (0) 1256 315000

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

ZYPREXA 10 mg прах за инжекционен разтвор оланзапин (olanzapine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, моля уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ZYPREXA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи ZYPREXA
3. Как се прилага ZYPREXA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZYPREXA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZYPREXA и за какво се използва

Инжекцията ZYPREXA принадлежи към групата лекарства, наречени антипсихотици и се използва за лечение на признаци на възбуда и тревожно поведение, които могат да възникнат при следните състояния:

- Шизофрения - заболяване със симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи обекти, налудни мисли, подозрителност, затваряне в себе си. Хората с това заболяване могат да се чувстват потиснати, да изпитват тревожност или напрегнатост.
- Мания - състояние със симптоми на възбуда или еуфория.

Инжекцията ZYPREXA се използва, когато е необходимо бързо повлияване на възбуда и тревожно поведение, а лечението с ZYPREXA таблетки е неподходящо. Веднага щом стане възможно, лекуващият Ви лекар ще предложи преминаване към таблетки ZYPREXA.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи ZYPREXA

Не приемайте ZYPREXA

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към оланзапин или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Алергичната реакция може да се разпознае по наличието на обрив, сърбеж, оток на лицето, подуване на устните или задъхване. Ако това се случи с Вас, обърнете се към Вашия лекар.
- Ако някога Ви е поставена диагноза за проблеми с очите като например някои видове глаукома (повишено налягане в окото).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде поставена инжекция ZYPREXA.

- Кажете на Вашия лекар ако се чувствате замаян или слаб след инжекцията. Вероятно вие трябва да легнете докато се почувствате по-добре. Лекарят или медицинската сестра може да поискат да измерят Вашето кръвно налягане и пулс.

- Не се препоръчва употребата на ZYPREXA при пациенти в старческа възраст с деменция (объркване и загуба на паметта), тъй като при тях това лекарство може да има сериозни нежелани лекарствени реакции.
- Лекарства от този тип могат да предизвикат необичайни движения предимно в областта на лицето и езика. Ако това се случи след като сте приели ZYPREXA, кажете на Вашия лекар.
- Много рядко, лекарства от този тип могат да предизвикат комбинация от температура, учестено дишане, потене, скованост на мускулите и сънливост или безсъние. Ако това се случи, незабавно потърсете Вашия лекар.
- Наблюдавано е наддаване на тегло при пациенти, които приемат ZYPREXA. Вие и Вашият лекар трябва редовно да проверявате теглото Ви.
- При пациенти, които приемат ZYPREXA, са наблюдавани високи нива на кръвна захар и на масти в кръвта (триглицериди и холестерол). Вашият лекар трябва да прави кръвни изследвания, за да проверява кръвната захар и нивата на някои масти, преди да започнете приема на ZYPREXA и редовно по време на лечението.
- Кажете на Вашия лекар, ако Вие или някой във Вашето семейство някога сте имали кръвни съсиреци, тъй като лекарства като това се свързват с образуването на кръвни съсиреци.

Ако страдате от някое от изброените по-долу заболявания, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо:

- Инсулт или “мини” инсулт (временни признаци на инсулт)
- Болест на Паркинсон
- Проблеми с простатата
- Чревна непроходимост (паралитичен илеус)
- Чернодробно или бъбречно заболяване
- Заболявания на кръвта
- Ако сте имали скорошна сърдечна атака, или имате сърдечно заболяване, включително синдром на болния синусов възел, нестабилна ангина или страдате от ниско кръвно налягане
- Диабет
- Гърчове

Ако страдате от деменция, Вие или човекът, който се грижи за Вас/Ваш роднина трябва да информира Вашия лекар, ако някога сте имали инсулт или “мини” инсулт.

Деца и юноши

ZYPREXA не е предназначен за пациенти под 18-годишна възраст.

Като рутинна предпазна мярка, ако сте на възраст над 65 г., Вашето кръвно налягане трябва да се наблюдава от Вашия лекар.

Други лекарства и ZYPREXA

От комбинирането на ZYPREXA със следните продукти може да се почувствате сънливост: лекарства, които се приемат при тревожност, или, които ви помагат да заспите (транквилизатори, включително бензодиазепини) и антидепресанти. По време на лечението със ZYPREXA приемайте други лекарства само, ако са предписани от Вашия лекар.

Ако приемате ZYPREXA инжекционно, не се препоръчва инжектирането на бензодиазепин по същото време, тъй като това може да доведе до прекомерна сънливост, може да има сериозни ефекти върху сърдечната честота или дишането Ви, а в много редки случаи може да доведе до смърт. Ако Вашият лекар трябва да Ви приложи инжекция с бензодиазепин за лечение на заболяването Ви, трябва да има интервал от поне един час след инжектирането на ZYPREXA и да бъдете под непосредствено наблюдение, след като е направена инжекцията с бензодиазепин.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Непременно предупредете Вашия лекар, ако приемате лекарства за лечение на болестта на Паркинсон.

ZYPREXA и алкохол

Не пийте алкохол, по време на лечението със ZYPREXA, тъй като едновременно с алкохол може да доведе до появата на сънливост.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вие не трябва да приемате това лекарство, в случай на кърмене, тъй като малко количество от ZYPREXA може да премине в кърмата.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чийто майки са употребявали ZYPREXA през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост и/или слабост на мускулите, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми потърсете своя лекар.

Шофиране и работа с машини

Има опасност от появата на сънливост по време на приема на ZYPREXA. Ако това се случи не шофирайте и не работете с никаква апаратура или машини. Уведомете Вашия лекар.

3. Как се прилага ZYPREXA

Информация за приготвянето на разтвора и приложението му ще намерите в специален раздел в края на листовката.

Лекуващият ви лекар ще прецени от какво количество ZYPREXA се нуждаете и за какъв период от време. Обикновено, дозата на първата инжекция е 10 mg, но може да бъде по-малко. Могат да се прилагат до 20 mg за 24 часа. Дозата при пациенти над 65 години е 2,5 или 5 mg.

ZYPREXA е под формата на прах. Вашият лекар или медицинската сестра ще приготвят разтвор. ZYPREXA като инжекция е за интрамускулно приложение. Определеното количество от разтвора ще ви бъде приложено мускулно.

Ако сте приели повече от необходимата доза ZYPREXA

При пациентите, приели повече от необходимото количество ZYPREXA се наблюдават следните симптоми: учестена сърдечна дейност, възбуда/агресивност, проблеми с говора, необичайни движения (особено на лицето или езика) и различна степен на нарушение (намаление) на съзнанието. Други симптоми може да включват: внезапна обърканост, припадък (епилепсия), кома, комбинация от треска, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост, забавяне на сърдечната честота, аспирация, повишено или понижено кръвно налягане, нарушен сърдечен ритъм. Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра за Вашето безпокойство.

Необходими са само няколко дози от инжекциите ZYPREXA. Лекуващият ви лекар ще реши кога се нуждаете от инжекция ZYPREXA.

Ако имате допълнителни въпроси за употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, инжекцията ZYPREXA може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате:

- необичайни движения (чест нежелан ефект, който може да засегне до 1 на 10 човека) главно на лицето или езика;
- кръвни съсиреци във вените (нечест нежелан ефект, който може да засегне до 1 на 100 човека), особено в краката (признаците включват оток, болка и зачервяване на крака), които може да се придвижат по кръвоносните съдове до белия дроб, причинявайки болка в областта на гръдния кош и затруднено дишане. Ако забележите някой от тези признаци, потърсете медицински съвет незабавно
- комбинация от температура, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и дремливост или сънливост (честотата на този нежелан ефект не може да бъде оценена от наличните данни)

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) с инжекцията ZYPREXA включват по-бавна или по-ускорена сърдечна честота; сънливост; ниско кръвно налягане; дискомфорт в мястото на инжектиране.

След инжектирането някои хора могат да почувстват замаяност или слабост (със забавяне на сърдечната честота), особено при изправяне от легнало или седнало положение. Това обикновено преминава самостоятелно, но ако това не стане, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-бързо.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) включват по-бавно дишане и нарушения на сърдечния ритъм, които могат да са сериозни.

В допълнение, описаните по-долу нежелани реакции са наблюдавани след като пациентите приемат ZYPREXA през устата.

Други много чести нежелани реакции (може да засегне повече от 1 на 10 човека) включително наддаване на тегло и повишения в нивата на пролактин в кръвта. В началото на лечението някои хора могат да почувстват замаяност или слабост (със забавяне на сърдечната честота), особено при изправяне от легнало или седнало положение. Това обикновено преминава от само себе си, но ако това не стане, уведомете Вашия лекар.

Други чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) включително промени в нивата на някои кръвни клетки, масти в кръвообращението; и в началото на лечението временно повишение на чернодробните ензими; повишения в нивата на захарта в кръвта и урината; повишения в нивата на пикочната киселина и креатинфосфокиназата в кръвта; засилено чувство на глад; замаяност; безпокойство; тремор; необичайни движения (дискинезии); запек; сухота в устата; обрив; загуба на сила; прекомерна уморяемост; задържане на вода, водещо до отичане на ръцете, глезените или на стъпалата; висока температура; болки в ставите; и сексуални дисфункции, като намалено либидо при мъже и жени или еректилна дисфункция при мъже.

Други нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) включително свръхчувствителност (напр., подуване на устата и гърлото, сърбеж, обрив); диабет или влошаване на диабета, понякога свързано с кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома; гърчове, обикновено свързани с гърчове в миналото (епилепсия); мускулна скованост или спазми (включително движения на очите); проблеми с говора; бавен сърдечен пулс; чувствителност към слънчева светлина; кървене от носа; подуване на корема; загуба на памет или забравяне; незадържане на урината; затруднение при уриниране; косопад; липса или

намаление на менструалните цикли и промени в гърдите при мъже и жени, като патологична продукция на кърма или патологично нарастване.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека) включват понижаване на нормалната телесна температура; нарушения на сърдечния ритъм; внезапна необяснима смърт; възпаление на задстомашната жлеза, причиняващо силна коремна болка, температура и неразположение; чернодробно заболяване, проявяващо се като пожълтяване на кожата и на бялата част на очите; мускулно заболяване, проявяващо се като необясними болки и страдания и продължителна и/или болезнена ерекция.

Докато вземат оланзапин, пациентите в напреднала възраст, с деменция, могат да получат инсулт, пневмония, незадържане на урината, падания, силна уморемост, зрителни халюцинации, повишение на телесната температура, зачервяване на кожата и да имат проблеми с походката. В тази специфична група пациенти има съобщения за няколко случая с фатален изход.

При пациенти с болест на Паркинсон ZYPREXA може да влоши симптоматиката.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

5. Как да съхраняване ZYPREXA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност, отбелязан върху катронената опаковка.

Не съхранявайте при температура над 25°C. Съхранявайте в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

След приготвяне на разтвора ZYPREXA за инжектиране, използвайте до един час. Не замразявайте разтвора след приготвянето му.

Изхвърлете ненужното съдържание.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZYPREXA инжекции

- Активното вещество е оланзапин. Всеки флакон съдържа 10 mg от активното вещество.
- Другите съставки са лактоза монохидрат, тартарова киселина, хидрохлорна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда ZYPREXA инжекции и какво съдържа опаковката

ZYPREXA се предлага като жълт прах във флакон. Флаконът ZYPREXA Ви дава 10 mg оланзапин. Вашият лекар или медицинска сестра ще приготвят от него разтвор, който ще ви бъде приложен.

ZYPREXA инжекции се предлага в опаковки, съдържащи 1 или 10 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Нидерландия.

Производител

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Германия.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
Тел: + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: + 372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: + 33-(0) 1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited, pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31 (0)30 6025800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly, farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0)8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44 (0) 1256 315000

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

(Перфорация, която позволява да се откъсне за медицинския персонал)

ИНСТРУКЦИИ ЗА МЕДИЦИНСКИЯ ПЕРСОНАЛ

Приготвяне на разтвора и приложение на ZYPREXA

Пригответе ZYPREXA прах за инжекционен разтвор само с вода за инжекции.

ZYPREXA прах за инжекционен разтвор не трябва да се комбинира в една спринцовка с никой наличен продукт в мрежата, поради несъвместимости. Вижте примерите по-долу.

Оланзапин за инжектиране не трябва да се комбинира в една спринцовка с инжекционен халоперидол, тъй като води до ниско рН понижаващо оланзапин в течение на времето.

Оланзапин за инжектиране не трябва да се комбинира в една спринцовка, нито трябва да се използва едновременно с бензодиазепини.

Прах за инжекционен разтвор

Пригответе разтвора ZYPREXA прах за инжекционен разтвор според стандартните техники на асептика за разтваряне на продукти за парентерално приложение.

1. Изтеглете 2,1 ml вода за инжекции в стерилна спринцовка. Инжектирайте във флакона ZYPREXA прах за инжекционен разтвор.
2. Разклатете флакона с въртеливи движения, докато съдържанието се разтвори напълно и се получи разтвор с жълт цвят. Флаконът съдържа 11,0 mg оланзапин, като разтвор на 5 mg/ml. Ако се изтеглят 2,0 ml от разтвора, 1 mg оланзапин остава във флакона и спринцовката, което позволява инжектиране на 10 mg оланзапин.
3. В следващата таблица са представени обеми за инжектиране на различни дози оланзапин:

Доза (mg)	Обем на инжектиране (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Прилагайте разтвора интрамускулно. Не го прилагайте интравенозно или подкожно.
5. Изхвърлете спринцовката и ако е останал неизползван разтвор според клиничните изисквания.
6. Използвайте разтвора незабавно до 1 час от приготвянето му. Не съхранявайте при температура над 25°C. Не замразявайте.

Лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да се изследват визуално преди приложение за наличие на малки частици.