

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: 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 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.

Деца и юноши

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).

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

Хипергликемия и диабет

Рядко е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теллото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства. 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. Теллото трябва да се мониторира редовно.

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.

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

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с лечението с допаминови агонисти при пациенти с болестта на Паркинсон. В клинични проучвания, влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации са докладвани много често и по-често в сравнение с плацебо, като оланзапин не е показал по-голяма ефективност, спрямо плацебо по отношение на лечението на психотичните симптоми (вж. също точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции). В тези проучвания, пациентите, първоначално е трябвало да бъдат стабилизиращи с най-ниската ефективна доза анти-паркинсоново лечение (допаминов агонист) и да останат на същото анти-паркинсоново лечение и дозировка по време на проучването. Лечението с оланзапин е започнато с доза 2,5 mg/ден и титрирано до максимум 15 mg/ден по преценка на изследователя.

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 много рядко (<0,01) при рязко спиране на оланзапин.

QT интервал

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

Много рядко (< 0,01%) 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. Рядко са докладвани случаи на гърчове при такива пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са били с анамнеза за гърчове или рискови фактори за тяхната поява.

Тардивна дискинезия:

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при 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 г.

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 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

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

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 *Stax* 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 Бременност и кърмене

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.

Много рядко са докладвани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при деца, родени от майки, които са приемали оланзапин през третия триместър на бременността.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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 (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

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 ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
			Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване ⁷
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT _c	Камерна тахикардия/фибрилац

		(вж. точка 4.4)	ия, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
			Затруднено уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸		Висока креатинфосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

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

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 симптоми.

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

⁸ Свързани клинични прояви (напр. гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

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.

Деца и юноши

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото⁹, повишени нива на триглицериди¹⁰, повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол¹¹</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 трансаминази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹².</p>

⁹ 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.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² 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 на предозирането

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.

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 (Ki; <100 nM) за серотонин 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори m₁ - m₅; алфа₁-адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5 HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, 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

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 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, 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, 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

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

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

При здрави индивиди в 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).

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

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

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в 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.

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

Педиатрична популация

Юноши (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 понижени 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 и намаляване нивото на активност.

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, макрогол, пропиленгликол, индигокармин E132)

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

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. Данни за опаковката

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

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.

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

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: 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.

Деца и юноши

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).

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

Хипергликемия и диабет

Рядко е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теллото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства. 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. Теллото трябва да се мониторира редовно.

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.

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 трансаминази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALT и/или AST по време на лечението е необходимо проследяване и евентуално обмисляне на намаляване на дозата. 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 много рядко ($< 0,01$) при рязко спиране на оланзапин.

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (QT корекция *Fridericia* [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. 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 хипомагниемия.

Тромбоемболизъм

Много рядко ($< 0,01\%$) 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. Рядко са докладвани случаи на гърчове при такива пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са били с анамнеза за гърчове или рискови фактори за тяхната поява.

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при 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.

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 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

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 Бременност и кърмене

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.

Много рядко са докладвани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при деца, родени от майки, които са приемали оланзапин през третия триместър на бременността.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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 (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

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 ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
			Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване ⁷

Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT_c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
			Затруднено уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸		Висока креатинфосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

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

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 Свързани клинични прояви (напр., гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

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 оланзапин води до честота на неутропенията 4,1%; потенциален съдействащ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Оланзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ($\geq 10\%$) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация

с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължителното лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е свързано с повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

Деца и юноши

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото⁹, повишени нива на триглицериди¹⁰, повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол¹¹</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 трансаминази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹².</p>

⁹ 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.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² 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 на предозирането

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.

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 при животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5 HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, 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

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 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, 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, 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

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

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

При здрави индивиди в 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).

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

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

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в 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.

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

Педиатрична популация

Юноши (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 и намаляване нивото на активност.

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, макрогол, пропиленгликол, индигокармин E132)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

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 Данни за опаковката

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

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.

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

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: 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 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.

Деца и юноши

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).

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. Пациенти, при които е известно, че има риск от появата на теснобъгълна 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 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 живото-застрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотичен лекарствен продукт. Рядко са докладвани и случаи на НМС, свързани с приема на оланзапин. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотяване и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителните признаци могат да включват повишение на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и симптоми, показателни за НМС, или има 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

Рядко е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теллото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства. 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. Теллото трябва да се мониторира редовно.

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.

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 трансаминази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALT и/или AST по време на лечението е необходимо проследяване и евентуално обмисляне на намаляване на дозата. 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 много рядко ($< 0,01$) при рязко спиране на оланзапин.

QT интервал

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

Много рядко ($< 0,01\%$) 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. Рядко са докладвани случаи на гърчове при такива пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са били с анамнеза за гърчове или рискови фактори за тяхната поява.

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при 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.

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 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

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 Cmax 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 Бременност и кърмене

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.

Много рядко са докладвани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при деца, родени от майки, които са приемали оланзапин през третия триместър на бременността.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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 (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

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 ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
			Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване ⁷

Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT_c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
			Затруднено уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸		Висока креатинфосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

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 Свързани клинични прояви (напр., гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

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 биполарно разстройство е свързано с повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

Деца и юноши

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото⁹, повишени нива на триглицериди¹⁰, повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол¹¹</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 трансаминази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹².</p>

⁹ 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.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² 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 на предозирането

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.

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 при животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5 HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, 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

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, 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

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

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

При здрави индивиди в 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 варибилност, която се наблюдават 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).

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

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

При 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 варибилност между отделните индивиди.

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

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

Педиатрична популация

Юноши (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 понижени 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 и намаляване нивото на активност.

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, макрогол, пропиленгликол, индигокармин E132)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

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 Данни за опаковката

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

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.

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

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: 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.

Деца и юноши

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).

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

Хипергликемия и диабет

Рядко е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теллото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства. 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. Теллото трябва да се мониторира редовно.

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.

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 трансаминази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALT и/или AST по време на лечението е необходимо проследяване и евентуално обмисляне на намаляване на дозата. 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 много рядко ($< 0,01$) при рязко спиране на оланзапин.

QT интервал

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

Много рядко ($< 0,01\%$) 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. Рядко са докладвани случаи на гърчове при такива пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са били с анамнеза за гърчове или рискови фактори за тяхната поява.

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при 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.

Употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 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

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 Стах 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 Бременност и кърмене

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.

Много рядко са докладвани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при деца, родени от майки, които са приемали оланзапин през третия триместър на бременността.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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 (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

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 ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
			Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително

			окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване ⁷
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT_c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
			Затруднено уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸		Висока креатинфосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

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 ($< 5,56$ 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 Свързани клинични прояви (напр., гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

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.

Деца и юноши

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото⁹, повишени нива на триглицериди¹⁰, повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол¹¹</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 трансаминази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹².</p>

⁹ 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.

¹⁰ 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).

¹¹ 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

границы 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.

¹² 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 на предозирането

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.

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

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

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 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

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

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

При здрави индивиди в 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 наблюдават 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).

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

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

При непущачи (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 непущачите в сравнение с пушачите. Въпреки това, значимостта на влиянието на възрастта, пола или пушенето върху клирънса на оланзапин и върху неговия полуживот е твърде малка, в сравнение с общата вариабилност между отделните индивиди.

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

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

Педиатрична популация

Юноши (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 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 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 и намаляване нивото на активност.

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, макрогол, пропиленгликол, индигокармин E132)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

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 Данни за опаковката

Студенопресовани блистерни ленти от алуминий, в картонени опаковки по 7, 28, 35 56 или 70 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, Холандия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/008 - ZYPREXA – 10 mg–обвити таблетки - 7 таблетки, за опаковка.

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.

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

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: 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: 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.

Деца и юноши

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).

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

Хипергликемия и диабет

Рядко е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теллото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства. 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. Теллото трябва да се мониторира редовно.

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.

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 трансаминази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALT и/или AST по време на лечението е необходимо проследяване и евентуално обмисляне на намаляване на дозата. 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 много рядко ($< 0,01$) при рязко спиране на оланзапин.

QT интервал

В клинични проучвания са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (*QT* корекция *Fridericia* [*QTcF*] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ЕКГ при пациенти с изходно *QTcF* < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. 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 хипомагниемия.

Тромбоемболизъм

Много рядко ($< 0,01\%$) 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. Рядко са докладвани случаи на гърчове при такива пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са били с анамнеза за гърчове или рискови фактори за тяхната поява.

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при 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.

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 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

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 Бременност и кърмене

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.

Много рядко са докладвани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при деца, родени от майки, които са приемали оланзапин през третия триместър на бременността.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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 (вж точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

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 ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
			Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително

			окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване ⁷
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
			Затруднено уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸		Висока креатинфосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

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 Свързани клинични прояви (напр., гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

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.

Деца и юноши

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото⁹, повишени нива на триглицериди¹⁰, повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол¹¹</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 трансамини (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹².</p>

⁹ 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.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² 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 на предозирането

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.

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

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

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

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

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

При здрави индивиди в 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).

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

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

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в 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.

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

Педиатрична популация

Юноши (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 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 и намаляване нивото на активност.

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

Не е приложимо.

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 Данни за опаковката

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

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.

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

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: 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 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.

Деца и юноши

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).

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

Хипергликемия и диабет

Рядко е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на теллото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства. 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. Теллото трябва да се мониторира редовно.

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.

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 трансаминази, аланин трансфераза (ALT) и аспартат трансфераза (AST), особено в началото на лечението. Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с предходни нарушения на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALT и/или AST по време на лечението е необходимо проследяване и евентуално обмисляне на намаляване на дозата. 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 много рядко ($< 0,01$) при рязко спиране на оланзапин.

QT интервал

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

Много рядко ($< 0,01\%$) 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. Рядко са докладвани случаи на гърчове при такива пациенти, които са лекувани с оланзапин. Повечето от тези случаи са били с анамнеза за гърчове или рискови фактори за тяхната поява.

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност на лечението до една година оланзапин е свързан със статистически значимо по-ниска честота на лечение на случаите с поява на дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителността на експозицията, поради което в случай на поява на признаци или симптоми на тардивна дискинезия при 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.

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 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

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 Cmax 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 Бременност и кърмене

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.

Много рядко са докладвани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при деца, родени от майки, които са приемали оланзапин през третия триместър на бременността.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите 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 (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

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 ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
			Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително

			окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване ⁷
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT _c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
			Затруднено уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸		Висока креатинфосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

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 %), 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 Свързани клинични прояви (напр., гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

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.

Деца и юноши

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

<p>Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Повишаване на теглото⁹, повишени нива на триглицериди¹⁰, повишен апетит. Чести: Повишени нива на холестерол¹¹</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 трансаминази (ALT/AST; вж. точка 4.4).</p>
<p>Изследвания Много чести: Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин¹².</p>

⁹ 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.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² 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 на предозирането

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.

Оланзапин е антипсихотично, антимаанейно 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 при животни показва 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, отговарящ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5 HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологичните изследвания показват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A₁₀) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A₉), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, 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

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 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, 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 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

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

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

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

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

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

Плазменият клирънс на оланзапин е по-нисък при пациентите в 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.

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

Педиатрична популация

Юноши (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 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 понижение 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 и намаляване нивото на активност.

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

Не е приложимо.

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 Данни за опаковката

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

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.

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

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 остро 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.

Деца и юноши

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.

Бъбречни и/или чернодробни увреждания

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

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

Хипергликемия и диабет

Рядки 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. 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.

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.

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 трансаминази ALT и AST, особено в ранния етап на лечението. Повишено внимание се изисква 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 случай на повишаване на ALT и/или AST по време на лечението е необходимо проследяване и обмисляне на намаляване на дозата. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), трябва да бъде прекъснато лечението с olanzapine.

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 много рядко (< 0,01) при рязко спиране на оланзапин.

QT интервал

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

Много рядко (< 0,01%) 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. Рядко 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 поява 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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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 пониска 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 Бременност и кърмене

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 ограничените данни при хора, в такива случаи лекарственият продукт може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надвишава потенциалните рискове за плода.

Много рядко са получавани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при деца, родени от майки, които са приемали оланзапин през 3тия триместър на бременността.

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 (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 (1-10%):</i> Брадикардия с или без хипотония или синкоп, тахикардия. <i>Нечести (0,1-1%):</i> Синусов арест.
Съдови нарушения <i>Чести (1-10%):</i> Ортостатична хипотония, хипотония.
Дихателни нарушения <i>Нечести (0,1-1%):</i> Хиповентилация.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>Чести (1-10%):</i> Дискомфорт в областта на инжектиране.

Посочените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при перорално приложение на оланзапин, 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 (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

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 ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
			Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишаване на теглото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	Замаяност ⁶ Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶		Гърчове, когато в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за

			гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване ⁷
Сърдечни нарушения			
		Брадикардия Удължаване на QT_c (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилац ия, внезапна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
Стомашно-чревни нарушения			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
			Затруднено уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Астения Умора Оток		
Изследвания			
Повишени плазмени нива на пролактин ⁸		Висока креатинфосфокиназа	Повишена алкална фосфатаза

		Повишен общ билирубин	
--	--	-----------------------	--

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 %), 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 Свързани клинични прояви (напр., гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

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 телглото. 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 на предозирането

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 дишателната 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.

Оланзапин е антипсихотично, антимагинно 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 при животни показва 5HT₂, 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 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

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 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, 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 биполярното 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 приложение 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.

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.

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 никакви 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).

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.

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 непущачи (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 непущачи 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.

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

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 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 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 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 и намаляване нивото на активност.

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 Данни за опаковката

Стъклен флакон тип I от 5 ml.

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Пригответе ZYPREXA прах за инжекционен разтвор само с вода за инжекции, според стандартните техники за разтваряне 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, Холандия.

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен 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.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Притежателят на разрешението за употреба ще представя всяка година ПДБ.

План за управление на риска

Притежателят на разрешение за употреба поема задължението да проведе проучвания и допълнителни дейности във връзка с лекарствената безопасност, подробно описани в плана за лекарствена безопасност, съгласно версия 1.1 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, и последващи актуализации на ПУР, съгласувани с СНМР.

Съгласно насоките на СНМР за системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализирания ПУР трябва да се подава едновременно с последния подаден периодичен актуализиран доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, актуализиран ПУР трябва да се подава при:

- при получаване на нова информация , което може да повлияе настоящата спецификация за безопасност, плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- до 60 дни след получаване на информация за важно събитие (по отношение на лекарствена безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от ЕМЕА.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

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

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 ДАЛЕЧ, 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, Холандия.

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

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

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, ДАЛЕЧ 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, Холандия

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

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

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, ДАЛЕЧ 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, Холандия

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

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

ZYPREXA 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

7 обвити таблетки
28 обвити таблетки
35 обвити таблетки
56 обвити таблетки
70 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, ДАЛЕЧ 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, Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/022/008 7 обвити таблетки
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

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

ZYPREXA 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

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, ДАЛЕЧ 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, Холандия

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

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

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, ДАЛЕЧ 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, Холандия

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

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, ДАЛЕЧ 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, Холандия

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.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някой от нежеланите лекарствени ефекти стане сериозен, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани ефекти, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява ZYPREXA и за какво се използва
2. Преди да приемете ZYPREXA
3. Как да приемате ZYPREXA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZYPREXA
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ZYPREXA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

ZYPREXA принадлежи към групата лекарства, наречени антипсихотици.

ZYPREXA се използва за лечение на заболявания, при които са налице симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи обекти, налудни мисли, необичайна подозрителност, затваряне в себе си. Хората с това заболяване може също да се чувстват потиснати, тревожни или напрегнати.

ZYPREXA може да се използва за лечение на състояния, които протичат със симптоми, като приповдигнато настроение, необичайно количество енергия, по-малка необходимост от сън от обикновено, много бърз говор с идващи една след друга идеи и понякога силна раздразнителност. Тя също така стабилизира настроението, като предпазва от появата на водещо до недееспособност повишаване или понижаване (потиснатост) на настроението, свързани с това състояние.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ZYPREXA

Не приемайте ZYPREXA

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към оланзапин или някоя от останалите съставки на ZYPREXA. 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).

Обърнете специално внимание при лечението със ZYPREXA

- 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.
- Не се препоръчва употребата на ZYPREXA при пациенти в напреднала възраст с деменция, тъй като това може да доведе до появата на сериозни нежелани ефекти.

Ако страдате от някое от изброените по-долу заболявания, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо:

- Диабет
- Сърдечно заболяване
- Чернодробно или бъбречно заболяване
- Болест на Паркинсон
- Епилепсия
- Проблеми с простатата
- Чревна непроходимост (паралитичен илеус)
- Заболявания на кръвта
- Инсулт или “мини” инсулт (временни признаци на инсулт)

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.

ZYPREXA не е предназначен за пациенти под 18-годишна възраст.

Прием на други лекарства

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).

Вие трябва да уведомите Вашия лекар, в случай, че приемате флувоксамин (антидепресант), или ципрофлоксацин (антибиотик), тъй като това може да наложи промяна на Вашата доза ZYPREXA.

Моля, 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.

Прием на ZYPREXA с храни и напитки

Не пийте алкохол, по време на лечението със ZYPREXA, тъй като едновременната употреба на ZYPREXA и алкохол може да доведе до появата на сънливост.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, възможно най-скоро, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна. 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.

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.

Важна информация за някои от съставките на ZYPREXA

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 ZYPREXA 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. 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 този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, ZYPREXA може да доведе до появата на нежелани ефекти, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани ефекти: засягат 1 пациент на 10

- Наддаване на тегло.
- Сънливост.

- Повишения в нивата на пролактин в кръвта.

Чести нежелани ефекти: засягат 1 до 10 пациенти на 100

- Промени в нивата на някои кръвни клетки и масти в кръвообращението.
- Повишения в нивата на захар в кръвта и урината.
- Засилено чувство на глад.
- Замаяност.
- Безпокойство.
- Тремор.
- Мускулна скованост или спазъм (включително движения на очите).
- Проблеми с говора.
- Необичайни движения (особено на лицето или езика).
- Запек.
- Сухота в устата.
- Обрив.
- Загуба на сила.
- Прекомерна уморяемост.
- Задържане на вода, водещо до отичане на ръцете, глезените или на стъпалата.
- 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 самостоятелно, но ако това не стане, уведомете Вашия лекар.

Нечести нежелани ефекти: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000

- Бавен сърдечен пулс.
- Чувствителност към слънчева светлина.
- Косопад.

Редки нежелани ефекти: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000

- Уголемяване на гърдите при мъже или жени.

Други възможни нежелани ефекти: честотата не може да бъде оценена от наличните данни.

- Алергична реакция (например оток на устата и гърлото, сърбеж, обрив).
- Диабет или влошаване на диабета, понякога свързано с кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома.
- Понижаване на нормалната телесна температура.
- Гърчове, обикновено свързани с анамнеза за гърчове (епилепсия).
- Комбинация от температура, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и сомнолентност или сънливост.
- Спазми на очните мускули, причиняващо люлеещо движение на очите.
- Нарушения на сърдечния ритъм.
- Внезапна необяснима смърт.
- Наличие на кръвни съсиреци, като например дълбока венозна тромбоза в областта на краката или кръвни съсиреци в белия дроб.
- 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.
- Затруднение при уриниране.
- Продължителна и/или болезнена ерекция.

Докато приемат оланзапин, пациентите в напреднала възраст с деменция, могат да получат инсулт, пневмония, незадържане на урината, падания, силна уморяемост, 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.

Рядко, при жени, приемащи лекарствени продукти от този тип за продължителен период от време, е наблюдавано отделянето на мляко от гърдите и периоди без менструация или нередовен менструален цикъл. Ако това продължава, уведомете Вашия лекар. Много рядко при кърмачета, родени от майки, които са приемали ZYPREXA в края на бременността (3-ти триместър) може да се наблюдава тремор или сънливост.

Ако някой от нежеланите лекарствени ефекти стане сериозен, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани ефекти, моля уведомете Вашия лекар.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ZYPREXA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте ZYPREXA 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.

Моля, върнете останалото количество от лекарството на Вашия фармацевт. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите вече ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. 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)

ZYPREXA 15 mg таблетка

(таблетна обвивка) триацетин и
индигокармин оцветител (E132)

ZYPREXA 20 mg таблетка

(таблетна обвивка) макрогол и синтетичен

червен железен оксид (E172)

Как изглежда ZYPREXA и какво съдържа опаковката

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, обвити таблетки са бели.

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 или 70 таблетки. ZYPREXA 10 mg се предлага в опаковка по 7. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Холандия.

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 CR, 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 6441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34 91 623 17 32

France

Lilly France S.A.S.

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

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

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

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 315999

Дата на последно одобрение на листовката

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

ZYPREXA 10 mg прах за инжекционен разтвор оланзапин (olanzapine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако някой от нежеланите лекарствени ефекти стане сериозен, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани ефекти, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява ZYPREXA и за какво се използва
2. Преди да приемете ZYPREXA
3. Как да приемате ZYPREXA
4. Възможни нежелани реакции
6. Как да съхранявате ZYPREXA
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ZYPREXA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

ZYPREXA принадлежи към групата лекарства, наречени антипсихотици.

Инжекцията ZYPREXA се използва за бързо повлияване на признаци на напрегнатост и тревожно поведение, които могат да възникнат в хода на 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.
- чувство за приповдигнатост на настроението, необичайно количество енергия, по-малка необходимост от сън отколкото обикновено, много бърз говор с летяща мисъл и понякога силна раздразнителност.

Инжекцията ZYPREXA се използва, когато е неподходящо лечението с таблетки. Веднага щом стане възможно, лекуващият Ви лекар ще предложи преминаване към таблетки ZYPREXA.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ZYPREXA

Не приемайте ZYPREXA

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към оланзапин или някоя от останалите съставки на ZYPREXA. 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).

Обърнете специално внимание при лечението със ZYPREXA

- Кажете на Вашия лекар ако се чувствате замаян или слаб след инжекцията. Вероятно ще трябва да легнете докато се почувствате по-добре. Лекарят може да поиска да измери Вашето кръвно налягане и пулс.
- 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.
- Не се препоръчва употребата на ZYPREXA при пациенти в напреднала възраст с деменция, тъй като това може да доведе до появата на сериозни нежелани ефекти.

Ако страдате от някое от изброените по-долу заболявания, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо:

- 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
- Сърдечно заболяване
- Чернодробно или бъбречно заболяване
- Болест на Паркинсон
- Епилепсия
- Проблеми с простатата
- Чревна непроходимост (паралитичен илеус)
- Заболявания на кръвта
- Инсулт или “мини” инсулт (временни признаци на инсулт)

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.

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.

Прием на други лекарства

От комбинирането на ZYPREXA със следните продукти може да се почувствате сънливост: лекарства които се приемат при тревожност и които ви помагат да заспите (транквилизатори), антидепресанти. По време на лечението със ZYPREXA приемайте други лекарства само, ако са предписани от Вашия лекар.

Моля, 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.

Прием на ZYPREXA с храни и напитки

Не пийте алкохол, по време на лечението със ZYPREXA, тъй като едновременната употреба на ZYPREXA и алкохол може да доведе до появата на сънливост.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, възможно най-скоро, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна. 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.

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 ДА ПРИЕМАТЕ 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 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.

Необходими са само няколко дози от инжекциите ZYPREXA. Лекуващият ви лекар ще реши кога се нуждаете от инжекция ZYPREXA.

Ако имате допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, ZYPREXA може да доведе до появата на нежелани ефекти, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани ефекти: засягат 1 до 10 пациенти на 100

- 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.

Нечести нежелани ефекти: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000

- По-бавно дишане.
- Нарушения на сърдечния ритъм, които могат да са сериозни.

В допълнение, описаните по-долу нежелани ефекти са наблюдавани при прием на ZYPREXA през устата.

Много чести нежелани ефекти: засягат 1 пациент на 10

- Наддаване на тегло.
- Сънливост.
- Повишения в нивата на пролактин в кръвта.

Чести нежелани ефекти: засягат 1 до 10 пациенти на 100

- Промени в нивата на някои кръвни клетки и масти в кръвообращението.
- Повишения в нивата на захар в кръвта и урината.
- Засилено чувство на глад.
- Замаяност.
- Безпокойство.
- Тремор.
- Мускулна скованост или спазъм (включително движения на очите).
- Проблеми с говора.
- Необичайни движения (особено на лицето или езика).
- Запек.
- Сухота в устата.
- Обрив.
- Загуба на сила.
- Прекомерна уморяемост.
- Задържане на вода, водещо до отичане на ръцете, глезените или на стъпалата.
- 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 самостоятелно, но ако това не стане, уведомете Вашия лекар.

Нечести нежелани ефекти: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000

- Бавен сърдечен пулс.
- Чувствителност към слънчева светлина.
- Косопад.

Редки нежелани ефекти: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000

- Уголемяване на гърдите при мъже или жени.

Други възможни нежелани ефекти: честотата не може да бъде оценена от наличните данни.

- Алергична реакция (например оток на устата и гърлото, сърбеж, обрив).
- Диабет или влошаване на диабета, понякога свързано с кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома.
- Понижаване на нормалната телесна температура.
- Гърчове, обикновено свързани с анамнеза за гърчове (епилепсия).
- Комбинация от температура, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и сомнолентност или сънливост.
- Спазми на очните мускули, причиняващо люлеещо движение на очите.
- Нарушения на сърдечния ритъм.
- Внезапна необяснима смърт.
- Наличие на кръвни съсиреци, като например дълбока венозна тромбоза в областта на краката или кръвни съсиреци в белия дроб.
- 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.
- Затруднение при уриниране.
- Продължителна и/или болезнена ерекция.

Докато вземат оланзапин, пациентите в напреднала възраст, с деменция, могат да получат инсулт, пневмония, незадържане на урината, падания, силна уморяемост, 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.

Рядко жени, които са били подложени на лечение с лекарство и от този тип за продължително време, са получавали секречия от млечните жлези и са имали периоди без менструация или нередовен менструален цикъл. При продължителна проява на тези симптоми информирайте лекуващия си лекар, колкото е възможно по-скоро. Много рядко бебета, родени от майки които са приемали ZYPREXA в последния триместър на бременността (3-ти триместър) може да развият тремор, да бъдат сънливи или унесени.

Ако забележите някакви други нежелани лекарствени реакции, които не са отбелязани в тази листовка, моля информирайте вашия лекар.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ZYPREXA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте ZYPREXA инжекции 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. 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 и производител

Притежател на разрешението за употреба: Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Холандия.

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 CR, 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 6441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΔΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91 623 17 32

France

Lilly France S.A.S.
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 315999

Дата на последно одобрение на листовката

(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. Виж примерите за несъвместимости по-долу:

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 води до ниско рН понижаващо оланзапин.

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.