

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Зургеа (Зайпрекса) 2,5 мг таблетки

2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка съдържа 2,5 мг olanzapine.
За помощните вещества виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки с покритие за перорално приложение

Таблетките Zyprexa от 2,5mg са бели, с покритие таблетки, с написано върху тях "LILLY" и цифров код. "4112"

4. Клинични данни

4.1.1. Терапевтични показания

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на добрия клиничен резултат при пациентите, при които първоначалното лечение е било успешно.

Оланзапин е показан за лечение на умерени до тежки манични епизоди при биполарни разстройства.

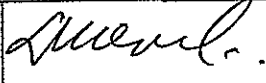
Оланзапин е показан за профилактика на рецидиви на маничен епизод при пациенти с биполарни разстройства, при които по време на маничен епизод е бил постигнат клиничен отговор с оланзапин.-(виж. Т. 5.1.)

4.1.2. Информация от някои клинични проучвания

В многонационално, двойно-сляпо сравнително проучване върху 1481 пациенти с шизофрения, шизоафективни и сродни на тях разстройства, с различни по степен свързани депресивни симптоми (изходна стойност от средно 16.6 по скалата на Montgomery-Asberg за оценка на депресията /MADRS/), направения проспективен вторичен сравнителен анализ между изходните и крайните данни за отчитане на настроението показва статистически значимо подобрене ($p=0.001$) в полза на Olanzapine (-6.0) в сравнение с Haloperidol (-3.1).

4.2 Дозирание и начин на приложение

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 9023/25.05.04г.	
656/19.02.04	



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

Профилактика на рецидиви на маниен епизод при биполарно разстройство: Препоръчаната начална доза е 10 mg/ден. При пациенти, които са получавали оланзапин за лечение на манийни епизоди, за предпазване от повторното им развитие се препоръчва продължаване на терапията в същата доза. При получаване 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 разстройствата на настроението, ако е показано.

По време на лечение както на шизофрения, така и на манийни епизоди и профилактика на рецидиви на маниен епизод, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалния клиничен статус. Терапевтичната доза е между 5-20 mg дневно. Повишаване на дозата до нива над препоръчаната начална доза се допуска само след внимателна клинична преценка и най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема без връзка с хранене, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При спиране на лечението с оланзапин трябва да се има предвид постепенно намаляване на дозата.

Деца и подрастващи: Оланзапин не е изследван в клинични проучвания при пациенти на възраст под 18 години.

Възрастни пациенти: Обикновено не се препоръчва по-ниска от обичайната начална доза (5 mg/ден), но такава доза може да се има предвид при пациенти на възраст по-голяма от 65 г. тогава, когато клиничната картина го изисква.

Пациенти с чернодробни или бъбречни нарушения: при такива пациенти може да се започне с по-ниска начална доза (5mg/ден). 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 и поддържащата доза не трябва да се преизчисляват в сравнение с дозите при мъже.

Пушачи: Началната и терапевтичните дози обикновено не се променят при пушачи в сравнение с тази при непушачи.

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушачи), трябва да се има предвид

намаляване на началната доза. Нарастването на дозата, когато това е необходимо, трябва да става постепенно.

(Виж също раздел 4.5., Лекарствени и други взаимодействия, и раздел 5.2. Фармакокинетични данни)

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към оланзапин или някое от помощните вещества
Пациенти, за които е известно, че има риск от закрито-ъгълна глаукома.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Докладвано е много рядко хипергликемия и/или развитие или обостряне на диабет понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и фатален изход. В някои от случаите е докладвано повишаване на телното преди това, което може да бъде предразполагащ фактор. Необходимо е съответно клинично мониториране, особено при пациенти с диабет и при пациенти с рискови фактори за развитието на диабет. (виж 4.8)

Остри симптоми като потене, безсъние, тремор, напрегнатост, гадене или повръщане са докладвани много рядко (<0.01%), когато оланзапин се прекъсва изведнъж. Прекъсването на оланзапин трябва да се прави с постепенно намаляване на дозата.

Съпътстващи заболявания: Въпреки че при ин витро проучванията оланзапин показва антихолинергична активност, клиничният опит доказва, че честотата на възникване на подобни 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 сродни състояния.

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с лечение с допаминови агонисти, при пациенти с болест на Паркинсон. В клинични проучвания, влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации са докладвани много често и по-често в сравнение с плацебо при лечение на психотични симптоми. (вж също т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции) Оланзапин не е по-ефективен от плацебо при лечение на тези психотични симптоми. В тези изпитвания при пациентите, първоначално се е изисквало да бъдат стабилни при най-ниската ефективна доза от анти-Паркинсоново лечение (допаминов агонст) и оставени на същите дози анти-Паркинсоново лечение и дозировка по време на изпитването. Оланзапин е започнат



mg/ден и титриран до максимум 15 mg/ден по на преценка на изследователя.

Оланзапин няма разрешено показание за лечение на свързана с деменция психоза и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба при тази специфична група пациенти поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо-контролирани клинични проучвания (продължителност 6-12 седмици) при възрастни пациенти (средна възраст 78 години) със свързана с деменция психоза и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с плацебо (съответно, 3.5% спрямо 1.5%). По-високата смъртност не е била свързана с дозировката на оланзапин (средна дневна доза 4.4 mg) или продължителността на лечението. Рисковите фактори, които предразполагат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст >65 години, дисфагия, седация, нарушено хранене и дехидратация, белодробни състояния (напр. пневмония с или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин в сравнение с плацебо, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани лекарствени събития (МСНЛС, напр. инсулт, преходни нарушения на мозъчното кръвообращение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНЛС при пациенти, лекувани с оланзапин в сравнение с плацебо (съответно, 1.3 спрямо 0.4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са регистрирани МСНЛС, са имали предшестващи рискови фактори. Възраст >75 години и съдова/смесена форма на деменция са били идентифицирани като рискови фактори за МСНЛС във връзка с лечението с оланзапин. В тези проучвания не е установена ефективността на оланзапин.

По време на лечение с антипсихотици, подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици. През този период пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Лактоза: Таблетките с Зургеа съдържат лактоза.

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни покачвания на чернодробните трансаминази СГОТ и СГПТ, особено в ранния етап на лечението. Повишено внимание се изисква при пациентите с повишени СГОТ и/или СГПТ, при които се наблюдават признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при пациенти с преходни нарушения

на чернодробната функция или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични медикаменти. В случай на повишаване на СГОТ и/или СГПТ по време на лечението е необходимо проследяване и евентуално обмисляне на намаляване на дозата. В случаите, когато е диагностициран хепатит трябва да бъде прекъснато лечението с Zyprexa.

Както и при другите невролептици, и тук е необходимо 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 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 при едновременно приложение на оланзапин с валпроат. (виж т.4.8.)

Има ограничени данни за съпътстващо лечение с литий и валпроат (виж т. 5.1.) Няма клинични данни за едновременното приложение на оланзапин и карбамазепин, макар че са провеждани такива фармакокинетични изследвания. (виж т. 4.5.)

Малигнен невролептичен синдром (МНС): МНС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотици. Докладвани са рядко случаи на МНС свързани с оланзапин. Клиничните прояви на МНС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в мисловния процес, данни за отклонения в автономната нервна система (промени в пулса или артериалното налягане, тахикардия, изпотявания, и отклонения в сърдечния ритъм). Допълнителни признаци включват повишена креатин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза), както и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци или симптоми показателни за МНС, или наличието на неясно температурно състояние без други клинични прояви на МНС, всички антипсихотични лекарства, включително и оланзапин трябва да се спрат.

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с данни за гърчове или които са изложени на фактори, които могат да намалят прага на гърча. 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 оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на лечение на появила се дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с дълготрайното приложение и в такива случаи е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лекарството. Симптомите на тардивна



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

Като се имат пред вид първичните въздействия на оланзапин върху ЦНС, необходимо е да се внимава при комбинирането на препарата с други централно действащи медикаменти и алкохол. Тъй като оланзапин ин витро се проявява като антагонист на допамина, възможно е лекарството да антагонизира ефекта на директните и индиректни агонисти на допамина.

В клинични проучвания с оланзапин при възрастни пациенти е наблюдавана ортостатична хипотония. Както и при останалите антипсихотични средства, и тук се препоръчва проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст повече от 65 г.

В клиничните изследвания с оланзапин не е установено трайно увеличаване на QT интервалите. Само при 8 от 1685 пациенти имат удължен QT интервал при многократно проследяване. Необходимо е обаче, както и при другите антипсихотични средства, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с медикаменти, които удължават QT интервала, особено при пациенти в по-висока възраст, при пациенти с конгенитален удължен QT синдром, конгестивна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други видове взаимодействия

Трябва да се внимава с пациенти, които приемат продукти, предизвикващи потискане на ЦНС.

Потенциални взаимодействия с оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, веществата които могат специфично да индуцират или инхибират тези изоензими могат да повлияят 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. (виж точка 4.2, Дозирание и начин на приложение)

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 AUC на оланзапин е било 52% и респективно 108%. При пациенти, които приемат флувоксамин или друг инхибитор на CYP1A2 като ципрофлоксацин трябва да се обсъди по-ниска начална доза. Намаляване на дозата на оланзапин трябва да се обсъди, ако е започнато лечение с инхибитор на CYP1A2.

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

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

Влияние на оланзапин върху други медикаменти:

Оланзапин може да антагонизира ефекта на директните и индиректните допаминови агонисти.

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 или 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.

4.6. Приложение по време на бременност и лактация

Бременност:

Няма съответни добре контролирани проучвания върху бременни жени. Пациентките трябва да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Поради ограниченият опит при хора, в такива случаи медикаментът може да се използва по време на бременност, само ако ползата 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 третия триместър на бременността.



Кърмене:

В изпитване със здрави, кърмещи жени, оланзапин се е екскретирал с майчиното мляко. Средната експозиция за деца при steady-state (mg/kg) 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. Въздействия върху способността за шофиране и управление на машини

Оланзапин може да предизвика сънливост и световъртеж и затова пациентите трябва да бъдат предупредени в случай, че им се налага да управляват машини, в това число и моторни превозни средства.

4.8. Нежелани реакции:

Много чести нежелани лекарствени реакции (>10%), свързани с приложението на оланзапин в клинични изпитвания, са били сънливост и наддаване на тегло

В клиничните проучвания при възрастни пациенти с деменция лечението с оланзапин е свързано с по-голяма честота на смъртни случаи и мозъчно-съдови нежелани лекарствени събития в сравнение с плацебо (виж също 4.4). Много чести (>10%) нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са били смущенията в походката и паданията. Често са наблюдавани пневмония и инконтиненция на урината (1-10%).

В клинични проучвания, при пациенти с лекарствено-индуцирани психози (агонисти на допамина), свързани с болестта на Паркинсон, е докладвано влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации много често и по-често в сравнение с плацебо.

В едно клинично проучване при пациенти с биполарна мания, комбинираната терапия с валпроат и оланзапин е довела до неутропления в 4,1% от случаите. Вероятен предразполагащ фактор може би са високите плазмени нива на валпроат. Оланзапин приложен с литий или валпроат води до увеличаване случаите на тремор (>10%), сухота в устата, увеличаване на апетита и увеличаване на теглото. Смущения в говора също са докладвани често (1-10%). По време на лечението с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс, повишаване с $\geq 7\%$ от изходното тегло се наблюдава при 17,4% от пациентите по време на лечение на острото състояние. (до 6-тата седмица). Продължително лечение с оланзапин (до 12 месеца) по повод на профилактика на обостряния при пациенти с биполарни разстройства се свързват с увеличаване на телесното тегло от $\geq 7\%$ спрямо изходното при 39,9% от пациентите.

Представената таблица на нежелани лекарствени реакции се базира на докладвани нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания при клинични проучвания.

<i>Нарушения от страна на кръвта и лимфната система</i> Чести (1-10%): еозинофилия
Нарушения от страна на <i>метаболизма и храненето</i> Много чести (>10%): повишаване на телното Чести (1-10%): повишен апетит. Повишени нива на глюкозата в кръвта (виж бележка 1 по-долу). Повишени нива на триглицериди
<i>Нарушения от страна на нервната система</i> Много чести (>10%): сомнолентност. Чести (1-10%): световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, дискинезия (виж също бележка 2 по-долу)
<i>Нарушения от страна на сърцето</i> Нечести (<1%): брадикардия с или без хипотензия или синкоп
<i>Съдови нарушения</i> Чести (1-10%): ортостатична хипотония
<i>Нарушения от страна на стомашно-чревния тракт</i> Чести (1-10%): лек, преходен антихолинергичен ефект включващ запек и сухота в устата.
<i>Нарушения от страна на черния дроб и жлъчката</i> Чести (1-10%): преходно, безсимптомно покачване на трансаминазите (ALT, AST), особено при ранна фаза на лечение на възрастни пациенти (виж също т. 4.4, Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
<i>Нарушения от страна на кожата и подкожните тъкани</i> Нечести (0,1-1%): реакция на фоточувствителност
<i>Общи нарушения и такива, свързани с мястото на приложение</i> Чести (1-10%): астения, отоци
<i>Изследвания</i> Много чести (>10%): увеличаване на нивата на пролактин, но рядко се наблюдава клиничното им проявяване (гинекомастия, галакторея и увеличаване на гърдите). При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението. Нечести (0,1-1%): увеличаване на креатин фосфокиназата

¹ В клинични проучвания с оланзапин с над 5000 пациента с изходни плазмени нива на глюкозата измерена не на гладно < 7,8 mmol/l, честотата на стойности на глюкозата измерени не на гладно над 11,0 mmol/l, (подсказващи за диабет) е била 1%, сравнени с 0,9% при плацебо. Честотата на плазмените стойности на глюкозата, измерени не на гладно \geq 8,9 mmol/l, но < 11 mmol/l, (подсказващи хипергликемия) е 2%, сравнена с 1,6% при плацебо. Хипергликемията също се докладва като много рядка спонтанна реакция. (<0,01%)

² В клинични изпитвания, случаите на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин не са наблюдавани значителни разлики



в сравнение с плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти се наблюдават по-малко случаи на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липса на подробна информация в анамнезата на пациента за остри и тардивни екстрапирамидни заболявания, не може да се направи извод в момента, че оланзапин предизвиква по-малка тардивна дискинезия и/или друга тардивна екстрапирамидна симптоматика.

Представената таблица на нежелани лекарствени реакции е базирана на постмаркетингови съобщения за нежелани лекарствени реакции.

<i>Нарушения от страна на кръвта и лимфната система</i> Редки (0,01-0,1%): левкопения много редки (<0,01%): тромбоцитопения, неутропения
<i>Нарушения от страна на имунната система</i> Много-рядко (< 0,01%): алергични реакции (вкл. анафилактоидна реакция, ангиоедема, сърбеж или уртикария)
<i>Нарушения от страна на метаболизма и храненето</i> Много редки (<0,01%): хипергликемия и/или развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома е докладвана спонтанно много рядко, вкл. Някои фатални случаи (виж също забележка 1 по-горе и т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), хипертриглицеридемия
<i>Нарушения от страна на нервната система</i> Редки (0,01-0,1%): Има докладвани редки случаи за гърчове при пациенти, третирани с оланзапин. В повечето от тези случаи има анамнеза за предшестващи гърчове или високо рискови фактори за развитието им. Много редки (<0.01%): има докладвани случай за невролептичен малигнен синдром (NMS), свързани с оланзапин. (виж също т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба) Остра симптоматика като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са наблюдавани много рядко, когато оланзапин се спрے рязко.
<i>Нарушения от страна на стомашно-чревния тракт</i> Много редки (<0.01%): панкреатит
<i>Нарушения от страна на хепато-билиарната система:</i> Много редки (<0.01%): хепатит
<i>Нарушения от страна на кожата и подкожните тъкани</i> Редки (0,01%- 0.1%): обриви
<i>Нарушения от страна на бъбреците и пикочните пътища</i> Много рядко (0,01%): неефективни позиви за уриниране
<i>Нарушения от страна на репродуктивната система и заболявания на млечната жлеза</i> Много редки (<0.01%): приапизъм

4.9. Предозиране

Признаци и симптоми

При предозиране доста обичайните признаци (честота > 10%) включват тахикардия, напрегнатост/ агресивност, дизартрия, разнообразни екстрапирамидни симптоми и различни по степен нарушения на съзнанието, вариращо от сомнолентност до кома.

Други медицински сигнификантни последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен малигнен невролептичен синдром, респираторна депресия, аспирация, хепиртония или хипотония, ритъмни нарушения на сърцето (< 2% при случаите на предозиране) кардиопулмонарен арест. Фатални последици са докладвани при остро предозиране с доза не по-ниска от 450 mg, но преживяване е докладвано след остро предозиране с 1 500mg.

Лечение на предозиране:

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). Съпътстващият прием на активен въглен е показало намаляване на оралната бионаличност на оланзапин от 50 до 60%.

Трябва да се започне мониториране 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 епинефрин, допамин или други симпатикомиметични агенти 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 възстановяване на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: антипсихотично средство с АТС код N05AH03

Оланзапин е антипсихотично 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 pM) за серотонин 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори m₁, m₂, m₃, m₄, m₅; алфа₁ адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показва 5HT, допамин и



холинергичен антагонизъм, който съвпада с рецептор-свързващия профил. Ин витро оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5HT₂, отколкото допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5 HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при ин виво моделите. От електрофизиологичните изследвания се вижда, 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 почти незабележим. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия, което е показателно за моторни нежелани действия. За разлика от някои други антипсихотични средства оланзапин усилва отговора в условия на анксиолитичен тест. Проучвания с позитронната емисионна томография (ПЕТ) при здрави доброволци оланзапин в единична перорална доза (10 mg) показва по-голяма заетост на 5HT_{2A}, отколкото на допаминовите D₂ рецептори. Спектрофотометрично проучване при пациенти с шизофрения показва, че пациентите чувствителни към оланзапин имат по-малко ангажиране на D₂ в стриатума в сравнение с пациентите, чувствителни към други антипсихотични средства и рисперидон, като тази находка в същото време е сравнима с тази при клозапин-чувствителните пациенти. В две от две плацебо-контролирани и в две от три контролирани с компаратор проучвания при повече от 2900 пациенти с шизофрения, проявена и с положителни и с отрицателни симптоми, оланзапин показва статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполарни разстройства, оланзапин показва висока активност както спрямо плацебо, така и спрямо дивалпроекс натрии (валпроат) в потискане на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Оланзапин също показва сравними с халоперидол резултати за ефективност, изразена като процентно съотношение, които получават ремисия от симптоми на мания или на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В отделно проучване, оланзапин в комбинирано лечение с литии или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 10 mg (комбинирано лечение с литий или валпроат) е довело до по-висока активност в купиране на симптомите на мания и депресия в сравнение с литии или валпроат самостоятелно след 6 седмици.

В 12 месечно изпитване за профилактика на рецидиви на манийни епизоди пациентите, които са получили ремисия при лечение с оланзапин са били рандомизирани да получават оланзапин или плацебо, като оланзапин е показал статистически значимо предимство спрямо плацебо при първичните показатели за профилактика на рецидиви 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 изпитване за профилактика рецидиви на манийни епизоди, пациентите при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, оланзапин е статистически по-inferior спрямо литий по отношение на първичните показатели за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%; $p=0,055$).

При 18-месечно изпитване на комбинирано лечение на манийни и смесени епизоди при пациенти, стабилизирани с оланзапин и стабилизатор на настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин и литий или валпроат не са статистически подобри спрямо литий или валпроат самостоятелно, по отношение отлагане на обострянето на биполарното разстройство, съобразно критериите за диагностика на синдрома.

5.2. Фармакокинетични свойства

Оланзапин се абсорбира добре след перорално приложение като достига върхови 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 венозно 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-диметил и 2-хидроксиметил допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6. Ин виво и двата метаболита показват значително по-ниска фармакологична активност, отколкото olanzapine в изследвания при животни. Главната фармакологична активност се дължи на изходното лекарство оланзапин. След перорално приложение средното време на полуелиминиране на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

В здрави стари хора (65 г. и повече) средното време на полуелиминиране е удължено в сравнение с по-млади лица (51.8 срещу 33.8 часа), а клирънсът е намален (17.5 срещу 18.2 л/час). Фармакокинетичните вариации, които се наблюдават при старите хора не се отличават от тези при пациенти в зряла възраст. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 г. дози от 5 до 20 мг/ден не са били свързани с някакви по-особени нежелани лекарствени реакции.

При жените средното време на полуелиминиране е леко удължено (36.7 срещу 32.3 часа) в сравнение с тозива при мъжете, а клирънсът е редуциран (18.9 срещу 27.3 л/час). Въпреки това обаче профилът на безопасност на оланзапин (5-20 мг) е сравним между жени ($n=467$) и мъже ($n=869$).

Не е установена значима разлика в средното време на полуелиминиране (37.7 срещу 32.4 часа), както и в клирънса на продукта (21.2 срещу 25.0 л/час) между пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <10 мл/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, средното време на полуелиминиране (39.3 часа) е удължено, а клирънсът (18.0 л/час) намален в сравнение със здрави непушачи (съответно 48.8 часа и 14.1 л/час).

При непушачи (мъже и жени) средният полуживот на елиминация е удължен (38.6 срещу 30.4 часа), а клирънсът е намален (18.6 срещу 27.7 л/час) в сравнение с пушачи.

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

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

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е 93% при концентрации в рамките от 7 до 1000 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 типични за мощните невротропици: хипоактивитет, кома, тремор, клонични конвулсии, саливация, и потискане на натрупването на телесно тегло. Средните летални дози са приблизително 210 мг/кг (за мишки) и 175 мг/кг (за плъхове). Кучетата понасят единична доза до 100 мг/кг без да се наблюдава летален изход. Към клиничните прояви спадат седация, атаксия, тремор, ускорен сърдечен ритъм, затруднено дишане, миоза, и анорексия. При маймуните единични дози до 100 мг/кг водят до прострация, а при по-високи дози и до непълна загуба на съзнание.

Токсичност при повторни дози

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

Хематологична токсичност: Въздействия върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, в това число зависимо от дозата понижени в общия брой левкоцити при

мишки и неспецифично намаление в общия брой на левкоцитите при плъхове; не се установяват обаче доказателства за костномозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, лекувани с дози от 8 или 10 мг/кг/ден (общата експозиция на olanzapine [AUC] е 12 до 15 пъти по-голяма от тази на човек, на когото се дава доза от 12 мг дневно), се наблюдава обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху клетките-предшественици 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 мг/кг (3 пъти по-високи от максималната доза при хората), а параметрите на възпроизводството се засягат при плъхове, на които се дава доза от 3 мг/кг (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

В проведени в пълен обем стандартни изследвания, които включват бактериални мутационни тестове и ин виво и ин витро тестове с бозайници, не дават данни за мутагенни или кластогенни ефекти на оланзапин.

Карциногенеза

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетка
lactose monohydrat
hydroxypropylcellulose
crospovidone,
microcrystalline cellulose
magnesium stearate;

Покритие на таблетката
hypromellose
color mixture white; (hypromellose, titanium dioxide E171, macrogel,
polysorbate 80)
carnauba wax ,



edible blue ink (shellac, macrogol, indigo carmine E132)

6.2. Несъвместимост

Неприложимо

6.3. Срок на годност

Две години,

6.4. Съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка

6.5 Характеристика и съдържание на контейнера

Блистери

Таблетките Zyprexa от 2,5 мг са опаковани в студено-пресовани алуминиеви блистери, в картонени кутии, по 28 табл. в кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания

7. Име и адрес на производителя

Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, UK

8. Притежател на разрешението за употреба за РБългария

Eli Lilly Export S.A., Chemin des coquelicots, CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland

9. Регистрационен номер

20010262/26-02-2001

10. Дата на първа регистрация

26-02-2001

11. Дата на последна актуализация на текста

09-03-2004