

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Zyprexa 5 mg coated tablets
Зайпрекса 5 mg обвити таблетки

2. Качествен и количествен състав

Всяка обвита таблетка съдържа 5 mg olanzapine.
За помощните вещества, виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Обвити таблетки

Таблетките Zyprexa от 5 mg са кръгли, бели, обвити таблетки, с написано върху тях "LILLY" и цифров идентификационен код "4115"

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

Оланзапин е ефективен за поддържане на клиничното подобрене по време на продължително лечение, при пациенти, които са 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.-(виж. т. 5.1.)

4.1.1 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 ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 12249/24.01.06г.	
688/17.01.06	<i>Мерц.</i>



Манийни епизоди: Началната доза е 15 mg като единична дневна доза при монотерапия или 10 mg дневно при комбинирано лечение (виж 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 клинично е показано.

По време на лечение както на шизофрения, така и на манийни епизоди и профилактика на рецидиви при биполарно разстройство, дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалния клиничен статус в границите 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.

Пациенти в напреднала възраст: 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 (виж също раздел 4.4.).

Пациенти с чернодробни и/или бъбречни нарушения: при такива пациенти трябва да се има предвид 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 рутинно да се преизчисляват за жените, 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 при тези пациенти.



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

4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност 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.

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 *in vitro* 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 (виж 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 агонист) и да останат на същото анти-Паркинсоново лечение и дозировка по време на изпитването. Оланзапин е започнат с 2,5 mg/ден и титриран до максимум 15 mg/ден по 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 пациенти в напреднала възраст (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 пациентите, лекувани 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. Въпреки това, 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 кръвообръщение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНЛС при пациенти, лекувани с оланзапин в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно, 1.3 % спрямо 0.4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са регистрирани МСНЛС, са имали предшествващи 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 мониторираны.

Лактоза: Таблетките Zyprexa 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 често 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 и 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 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 оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на поява на тардивна 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.

Като се имат предвид първичните въздействия на оланзапин върху ЦНС, необходимо е да се внимава при комбинирането на продукта с други централно действащи лекарствени продукти и алкохол. Тъй като оланзапин ин витро се проявява като антагонист на допамина, възможно е лекарството да антагонизира ефекта на директните и индиректните агонисти на допамина.

В клинични проучвания с 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 г.

В клинични проучвания са наблюдавани са нечести (0.1%-1%), клинично значими удължавания на QT- интервала (Fridericata QT correction {QTcF} ≥ 500 милисекунди (msec) по всяко време след ИЗХОДНОТО ЕКГ при пациенти с ИЗХОДНО ЕКГ < 500 msec), при пациенти лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в кардиологичните явления спрямо 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 конгенитално удължен QT, конгестивна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

Deleted: В клиничните изследвания с оланзапин не е установено трайно увеличаване на абсолютните QT интервали. Само при 8 от 1685 пациенти има удължен QTc интервал, при многократно проследяване

Много рядко ($<0.01\%$) е съобщавано за венозен тромбоемболизъм по време на лечение с оланзапин. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозния тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като пациентите с шизофрения често идват с 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.

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 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 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 Cmax 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 антицид (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.

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 показва, че е необходима корекция на дозировката, след включването на оланзапин.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

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

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 (mg/kg) при steady-state 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 лекарствени 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 пациенти в напреднала възраст 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, повишена телесна температура, летаргия, еритема, зрителни халюцинации 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 неутропения 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 остро 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 телесно тегло при 39,9% от пациентите.

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



Нарушения от страна на кръвта и лимфната система <i>Чести (1-10%): еозинофилия</i>
Нарушения от страна на метаболизма и храненето <i>Много чести (>10%): повишаване на телното</i> <i>Чести (1-10%): повишен апетит. Повишени нива на глюкозата (виж бележка 1 по-долу). Повишени нива на триглицериди</i>
Нарушения от страна на нервната система <i>Много чести (>10%): сомнолентност.</i> <i>Чести (1-10%): световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, дискинезия (виж също бележка 2 по-долу)</i>
Нарушения от страна на сърцето <i>Нечести (0,1-1%): 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 чернодробните трансминази (ALT, AST), особено при ранна фаза на лечение (виж също т. 4.4.)</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 в плазмата, 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.</i> <i>Нечести (0,1-1%): увеличаване на креатин фосфокиназата, удължаване на QT интервала (виж също т. 4.4.)</i>

Formatted: Bulgarian

Deleted: .

¹В 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 ≥ 11 mmol/l, (подсказващи за диабет) е била 1,0%, сравнени с 0,9% при плацебо. Честотата на плазмените стойности на глюкозата, измерени не на гладно ≥ 8,9 mmol/l, но < 11 mmol/l, (подсказващи за хипергликемия) е 2%, сравнена с 1,6% при плацебо. Хипергликемията също се докладва като много рядка спонтанна реакция (<0,01%).

²В клинични изпитвания, честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин са като численост повече, но без статистически значими 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 двигателни нарушения, не може да се направи извод в момента, че оланзапин предизвиква по-малко тардивна дискинезия и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

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

Нарушения от страна на кръвта и лимфната система <i>Редки (0,01-0,1%):</i> левкопения <i>Много редки (<0,01%):</i> тромбоцитопения, неутропения
Нарушения от страна на имунната система <i>Много редки (< 0,01%):</i> алергични реакции (вкл. анафилактоидна реакция, ангиоедема, сърбеж или уртикария)
Нарушения от страна на метаболизма и храненето <i>Много редки (<0,01%):</i> 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.), хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия и хипотермия
Нарушения от страна на нервната система <i>Редки (0,01-0,1%):</i> Има докладвани редки случаи за гърчове при пациенти, третирани с оланзапин. В повечето от тези случаи има анамнеза за предшестващи гърчове или рискови фактори за развитието им. <i>Много редки (<0.01%):</i> има докладвани случай за невролептичен малигнен синдром (NMS), свързани с оланзапин (виж също т. 4.4.). Много рядко с оланзапин са съобщавани паркинсонизъм, дистония и тардивна дискинезия Остра симптоматика като потене, безсъние, тремор, тревожност, гадене или повръщане са наблюдавани много рядко, когато оланзапин се спре рязко.
Съдови нарушения: <i>Много редки (<0.01%):</i> тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза), удължаване на QTc интервала, вентрикуларна тахикардия/фибрилация и внезапна смърт.
Нарушения от страна на стомашно-чревния тракт <i>Много редки (<0.01%):</i> панкреатит
Нарушения от страна на хепато-билиарната система: <i>Много редки (<0.01%):</i> хепатит
Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения: <i>Много рядко (< 0,01%):</i> рабдомиолиза
Нарушения от страна на кожата и подкожните тъкани <i>Редки (0,01%- 0.1%):</i> обриви

Deleted: ,



Нарушения от страна на бъбреците и пикочните пътища <i>Много рядко (<0,01%):</i> неефективни позиви за уриниране
Нарушения от страна на репродуктивната система и заболявания на млечната жлеза <i>Много редки (<0.01%):</i> приапизъм.

4.9. Предозиране

Признаци и симптоми

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

Други медицински значими последици на предозирането са делириум, конвулсии, кома, възможен малигнен невролептичен 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 не по-ниска от 450 mg, но също е докладвано за преживяно остро предозиране с 1 500mg.

Лечение на предозиране:

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

Трябва да се започне симптоматично лечение и 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, 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, 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 vivo 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 катаlepsия, 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 мг) 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 подобрение 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 valproate semisodium (дивалпроекс) 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 и на депресия за 6 и 12 седмици лечение. В отделно проучване, оланзапин в комбинирано лечение с литий 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 в сравнение с литий или валпроат самостоятелно след 6 седмици.

Formatted: Bulgarian

Formatted: Bulgarian



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 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 изпитване за профилактика рецидиви на манийни епизоди, пациентите при които е постигната ремисия с комбинирано лечение оланзапин и литий, и след това са рандомизирани на оланзапин или литий самостоятелно, оланзапин е статистически *non-inferior* спрямо литий по отношение на първичните показатели за профилактика на рецидиви на биполарно разстройство (оланзапин 30,0%, литий 38,3%; $p=0,055$).

При 18-месечно изпитване на комбинирано лечение на манийни или смесени епизоди при пациенти, стабилизирани с оланзапин и стабилизатор на настроението (литий или валпроат), продължителното лечение с оланзапин, съвместно с литий или валпроат не са статистически по-добри 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 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 *olanzapine* 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.

В здрави стари хора (65 г. и повече) средното време на полуживот 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 никакви по-особени нежелани лекарствени реакции.

При жените 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 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 полуживот (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 полуживот (39.3 часа) е удължено, а клирънсът (18.0 л/час) намален, в сравнение със здрави непущачи (съответно 48.8 часа и 14.1 л/час).

При непущачи (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 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.

Свързването на оланзапин с плазмените протеини е 93% при концентрации в рамките от 7 до около 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 невролептици: 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 перорални дози до 100 мг/кг водят до прострация, а при по-високи дози и до непълна загуба на съзнание.

Токсичност при многократно дозиране

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 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 ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетка - сърцевина

lactose monohydrate
hydroxypropylcellulose
crospovidone
microcrystalline cellulose
magnesium stearate

Покритие на таблетката

hypromellose
color mixture white; (hypromellose, titanium dioxide E171, macrogol,
polysorbate 80)
carnauba wax
edible blue ink (shellac, macrogol, indigo carmine E132)

6.2. Физико-химични несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

Три години

6.4. Специфични условия за съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка

6.5 Данни за опаковката

Блистери от алуминий

Таблетките Zyprexa от 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. Притежател на разрешението за употреба

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

8. Регистрационен номер

9700373/13.08.1997 / 20.11.2002



9. Дата на първо разрешение за употреба/подновяване на РУ

13-08-1997

10. Дата на последна актуализация на текста
декември-2004

