

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zyprexa 10 mg powder for solution for injection
Зайпрекса 10 mg прах за инжекционен разтвор

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 32253/24.01.06

688/17.01.06 *Миср.*

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 10 mg olanzapine. При разтваряне според указанията се получава разтвор, съдържащ mg/ml olanzapine .

За Помощни вещества, виж раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.
Жълт лиофилизиран прах в прозрачен стъклен флакон.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zyprexa прах за инжекционен разтвор е показан за бърз контрол на състояния на възбуда и безпокойство при пациенти с шизофрения или манийни епизоди при биполарно разстройство, когато пероралната терапия не е подходяща. Приложението на Zyprexa прах за инжекционен разтвор трябва да се преустанови и лечението да се продължи с перорален оланзапин, веднага щом това е клинически уместно.

4.2 Дозирание и начин на приложение

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 клинически статус, което трябва да включва също разглеждане на вече приложеното лечение, както като поддържаща терапия, така и като лечение на остро състояние (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). В зависимост от индивидуалните клинически данни, 2 часа след първата инжекция може да се направи втора от 5-10 mg.



Не трябва да се правят повече от 3 инжекции за всеки 24-часов период и максималната дневна доза от 20 mg olanzapine /за всички лекарствени форми/ не трябва да бъде превишавана.

ZYPREXA прах за инжекционен разтвор трябва да се разтваря според указанията в раздел 6.6, Инструкции за употреба, съхранение и изхвърляне.

За допълнителна информация относно продължителното лечение с перорален оланзапин (5 до 20 mg дневно) виж Кратка характеристика на продукта ZYPREXA обвити таблетки.

Деца и подрастващи: ZYPREXA не е изследван в клинични проучвания при пациенти на възраст под 18 години. Продуктът не трябва да се използва в тази възрастова група, докато не се получат съответните клинични резултати.

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 (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба), 2 часа след първата инжекция може да се постави втора, 2,5 – 5 mg. За интервал от 24 часа не трябва да се правят повече от 3 инжекции и максималната дневна доза от 20 mg (включваща всички лекарствени форми) на оланзапин не трябва да бъде превишавана.

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

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.

(Виж също раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарства и други видове 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

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

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.

Едновременното инжектиране на интрамускулен оланзапин и парентерален бензодиазепин не се препоръчва (виж също раздел 4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия и раздел 6.2. Физико-химични несъвместимости). Ако се прецени, че пациентът се нуждае от парентерално лечение с бензодиазепини, то 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 седиране и потискане на сърдечната дейност и дишането.

Много важно е, пациентите лекувани с оланзапин интрамускулно, да се наблюдават за поява на хипотония, включително постурална 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 постурална хипотония, брадиаритмия и/или хиповентилация.

Трябва да се обърне специално внимание на пациенти, които са получавали други лекарствени продукти, повлияващи хемодинамиката по подобен на интрамускулния оланзапин начин, както други антипсихотици (перорални и/или интрамускулни) и бензодиазепини (виж също раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарства и други видове взаимодействия). Много рядко (<0.01%) е съобщавано за временна връзка на лечението с интрамускулен оланзапин и хипотония, брадикардия, потискане на дишането и смърт, особено при пациенти,



които са получили бензодиазепини и/или други антипсихотици (виж раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Безопасността и ефективността на интрамускулния оланзапин не е оценявана при пациенти с алкохолна или лекарствена интоксикация (както с предписанитак и със забранени лекарствени продукти) (виж също раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Много рядки са съобщенията за хипергликемия и/или развитие, или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и фатален изход. В някои случаи е докладвано предшествашо повишаване на теллото, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително 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, тревожност, 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.

Въпреки че, при ин витро 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.

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) и оланзапин не е бил 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 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 – мозъчно-съдови нежелани лекарствено събитие, 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 пациентите, лекувани 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 при лечението с оланзапин. В тези проучвания не е установена ефективността на оланзапин.

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни покачвания на чернодробните трансминази 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 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 СГОТ и/или СГПТ по време на лечението е необходимо проследяване и обмисляне на намаляване на дозата. В случаите, когато е диагностициран хепатит трябва да бъде прекъснато лечението с olanzapine.

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 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 хипереозинофилия 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 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 появила се по време на лечението дискинезия. Рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с дълготрайното приложение и затова, ако се проявят белези или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лекарството. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

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 индиректни агонисти на допамина.

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 г.

В клинични проучвания с перорална форма оланзапин са наблюдавани са нечести (0.1%-1%), клинично значими удължавания на QT-интервала (Fridericata QT correction {QTcF} \geq 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. В клиничните изследвания със Зургеха прах за инжеционен разтвор, оланзапин не се свързва с трайно увеличаване на абсолютния QT или на QTc интервалите. 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 хипомагнезиемия.

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

Няма проучвания върху интрамускулното приложение на оланзапин при пациенти с алкохолна или лекарствена интоксикация (виж също раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Трябва да се подхожда внимателно при пациенти, които се лекуват със средства, водещи до хипотония, брадикардия, подтискане на дишането или централната нервна система (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

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 инжеционен оланзапин и парентерален бензодиазепин (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и раздел 6.2. Физико-химични несъвместимости).

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. (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 непушачки 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 (виж също раздел 6.2. Физико-химични несъвместимости).

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.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:



Няма адекватни и добре контролирани проучвания върху бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Поради ограничените 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:

Честа (1-10%) нежелана реакция, свързана 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 (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

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



Нарушения от страна на сърдечната система <i>Чести (1-10%):</i> брадикардия с или без хипотензия или синкоп, тахикардия <i>Нечести (0.1-1%):</i> синусов арест
Нарушения от страна на съдовата система <i>Чести (1-10%):</i> постурална хипотония, хипотония
Нарушения от страна на дихателната система <i>Нечести (0.1-1%):</i> хиповентилация
Общи нарушения и такива, свързани с мястото на приложение <i>Чести (1-10%):</i> дискомфорт в областта на инжектиране

Посочените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при орално приложение на оланзапин, но могат да се проявят и при приложение на Зургеха прах за инжекционен разтвор.

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 свързва 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 с перорален оланзапин.

Нарушения от страна на кръвта и лимфната система <i>Чести (1-10%):</i> еозинофилия
Нарушения от страна на метаболизма и храненето <i>Много чести (>10%):</i> повишаване на телото <i>Чести (1-10%):</i> повишен апетит. Повишени нива на глюкозата (виж бележка 1 по-долу). Повишени нива на триглицериди
Нарушения от страна на нервната система <i>Много чести (>10%):</i> сомнолентност. <i>Чести (1-10%):</i> световъртеж, акатизия, паркинсонизъм, дискинезия (виж също бележка 2 по-долу)
Нарушения от страна на сърцето <i>Нечести (0,1-1%):</i> брадикардия с или без хипотензия или синкоп
Съдови нарушения <i>Чести (1-10%):</i> ортостатична хипотония
Нарушения от страна на стомашно-чревния тракт <i>Чести (1-10%):</i> лек, преходен антихолинергичен ефект, включващ запек и сухота в устата.
Нарушения от страна на черния дроб и жлъчката <i>Чести (1-10%):</i> преходно, безсимптомно покачване на чернодробните трансаминази (ALT, AST), особено при ранна фаза на лечение (виж също т. 4.4.
Нарушения от страна на кожата и подкожните тъкани <i>Нечести (0,1-1%):</i> реакция на фоточувствителност
Общи нарушения и такива, свързани с мястото на приложение <i>Чести (1-10%):</i> астения, отоци
Изследвания <i>Много чести (>10%):</i> 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>Нечести (0,1-1%):</i> увеличаване на креатин фосфокиназата, удължаване на QT интервала (виж също т. 4.4.)

¹В клинични проучвания с оланзапин с над 5000 пациента с изходни плазмени нива на глюкозата измерена не на гладно $\leq 7,8$ 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 $\geq 8,9$ 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 повечето, 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 късна дискинезия и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

Представената таблица на нежелани лекарствени реакции е базирана на постмаркетингови спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции, с перорален оланзапин.

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 рядко (< 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 късна 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



Нарушения от страна на бъбреците и пикочните пътища

Много рядко (<0,01%): неефективни позиви за уриниране

Нарушения от страна на репродуктивната система и заболявания на млечната жлеза

Много редки (<0.01%): 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 така е било съобщавано 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, 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 pM) за серотонин 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори m1 - m5; алфа-1 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 5HT₂ 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 мг) показва по-голяма заетост на 5-HT_{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 сравнителни проучвания при повече от 2900 пациенти с шизофрения, проявена и с позитивни и с негативни симптоми, оланзапин показва статистически значимо подобрене както на негативните, така и на позитивните симптоми.

При пациенти с манийни епизоди или смесени епизоди при биполарно разстройство, пероралният оланзапин показва висока активност както спрямо плацебо, така и спрямо valproate semisodium (дивалпроекс) при потискане на симптомите на мания за повече от 3 седмици. Пероралният оланзапин също показва сравнима ефикасност, изразена като пропорция на пациентите със симптоматична ремисия от мания или депресия на 6-тата и 12-тата седмици. В друго проучване, където оланзапин е комбиниран с литий или валпроат за минимум 2 седмици, добавянето на оланзапин 10 mg перорално (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.



В 12 месечно изпитване за предотвратяване на рецидиви от 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 предотвратяване на рецидиви от 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 по-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

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 еднакви. Метаболитните профили след интрамускулно и перорално приложение са еднакви.

При непушачи (мъже и жени) средното време на полуживот при интрамускулно приложение оланзапин е удължено (38,6 срещу 30,4 часа), а клирънсът е намален (18,6 срещу 27,7 л/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. 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 полуживот на оланзапин при здрави лица варира в зависимост от възрастта и пола.

При 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 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 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, след перорално приложение на оланзапин, средното време на полуживот (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).

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 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 перорална 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 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 понижение 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

Lactose monohydrate

Tartaric acid E 344

Hydrochloric acid може да бъде добавена за корекция на pH

Sodium hydroxide може да бъде добавена за корекция на pH

6.2. Физико-химични несъвместимости

Пригответе Zyprexa прах за инжекционен разтвор само с вода за инжекции (Виж раздел 6.6 Инструкции за употреба, съхранение и изхвърляне).

Zyprexa прах за инжекционен разтвор не трябва да се комбинира в една спринцовка с никой друг лекарствен продукт. 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 е наблюдавано ниско pH водещо с времето до деградация на оланзапин.

6.3. Срок на годност

Флакон: 2 години.

Разтвор (след приготвяне): 1 час.



6.4. Специфични условия за съхранение

Съхранява се при температура под 25°C. Да се пази от светлина. Да не се замразява разтвора след приготвянето му във флакона.

6.5 Данни за опаковката

Zyprexa 10 mg прах за инжекционен разтвор е опакован в стъклен флакон тип I.

В една картонена опаковка има 1 или 10 флакона.

6.6 Инструкции за употреба, съхранение и 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 (виж раздел 6.2. Физико-химични несъвместимости).

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

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. Не съхранявайте при температура над 25°C. Не замразявайте.

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



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Eli Lilly Export S.A. Geneva,
16, Chemindes coquelicots, P.O.Box 580, CH – 1214 Vernier, Geneva,
Switzerland

7а. Име и адрес на производителя на крайния продукт

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co KG
Teichweg 3, 353996, Giessen, Germany

8. Регистрационен номер

20011244

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

27.12.2001

10. Дата на /частична/ актуализация на текста

декември 2004

