

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA VELOTAB 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
ZYPREXA VELOTAB 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата
ZYPREXA VELOTAB 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата
ZYPREXA VELOTAB 20 mg таблетки, диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ZYPREXA VELOTAB 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 5 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества с известно действие: всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа
0,60 mg аспартам (E951),
0,1125 mg натриев метил парахидроксибензоат (E219),
0,0375 mg натриев пропил парахидроксибензоат (E217).

ZYPREXA VELOTAB 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 10 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества с известно действие: всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа
0,80 mg аспартам (E951),
0,15 mg натриев метил парахидроксибензоат (E219),
0,05 mg натриев пропил парахидроксибензоат (E217).

ZYPREXA VELOTAB 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 15 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества с известно действие: всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа
1,20 mg аспартам (E951),
0,225 mg натриев метил парахидроксибензоат (E219),
0,075 mg натриев пропил парахидроксибензоат (E217).

ZYPREXA VELOTAB 20 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 20 mg оланзапин (olanzapine).

Помощни вещества с известно действие: всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа
1,60 mg аспартам (E951),
0,30 mg натриев метил парахидроксибензоат (E219),
0,10 mg натриев пропил парахидроксибензоат (E217).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата

Жълта, кръгла, лиофилизирана, бързодиспергираща се, предназначена за поставяне в устата или диспергираща се във вода или друга подходяща за употреба напитка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Оланзапин е показан за лечение на шизофрения.

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

Оланзапин е показан за лечение на умерен до тежък маниен епизод.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

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

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

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

По време на лечението на шизофрения, маниен епизод и при профилактика на рецидиви на биполарно разстройство дневната доза може да бъде коригирана постепенно на базата на индивидуалното клинично състояние в рамките на 5-20 mg/дневно. Повишаване на дозата до нива над препоръчаната начална доза се препоръчва само след съответна клинична преоценка и трябва да става най-общо през интервали не по-малки от 24 часа. Оланзапин може да се приема без връзка с храненето, тъй като абсорбцията не се повлиява от храната. При преустановяване приема на оланзапин трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата.

ZYPREXA VELOTAB таблетка, диспергираща се в устата, трябва да бъде поставена в устата, където тя бързо се диспергира в слюнката така, че да бъде лесно преглътната. Отстраняването от устата на цяла диспергираща се в устата таблетка е трудно. Тъй като диспергиращата се в устата таблетка е чуплива, тя трябва да бъде приета веднага след изваждането от блистера. Друга възможност е диспергирането ѝ в пълна чаша вода или друга подходяща напитка (портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе) непосредствено преди приема.

Оланзапин под формата на диспергираща се в устата таблетка е биоеквивалентен на оланзапин обвити таблетки, като притежава подобна скорост и степен на абсорбция. Той има същата дозировка и честота на приложение както оланзапин обвити таблетки. Оланзапин таблетки, диспергиращи се в устата, може да бъде използван като алтернатива на оланзапин обвити таблетки.

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон не е необходимо рутинно да се променят при не-пушачи спрямо пушачи. Пушенето може да индуцира метаболизма на оланзапин. Препоръчва се клинично мониториране и може да се има предвид повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. точка 4.5).

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

Когато е необходимо повишаване на дозата с 2,5 mg, трябва да се използва ZYPREXA обвити таблетки.

(Вж. също точка 4.5 и точка 5.2)

Педиатрична популация

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба при пациенти с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, поради увеличаване на смъртността и риска от мозъчносъдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (с продължителност 6-12 седмици) при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 3,5% спрямо 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65

години, дисфагия, седация, нарушено (недостатъчно) хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това честотата на смъртните случаи е била по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин, в сравнение с плацебо-третираните пациенти независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчносъдови нежелани събития (МСНС, напр., инсулт, преходен исхемичен пристъп), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНС при пациенти, лекувани с оланзапин, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (съответно 1,3% спрямо 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин или плацебо, при които са наблюдавани мозъчносъдови нежелани събития, са с предшестващи рискови фактори. Възраст > 75 години и съдов/смесен тип деменция са идентифицирани като рискови фактори за МСНС във връзка с лечението с оланзапин. В тези проучвания не е установена ефикасността на оланзапин.

Болест на Паркинсон

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

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

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

Хипергликемия и диабет

Нечесто е докладвана хипергликемия и/или развитие или влошаване на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои от случаите е докладвано предшестващо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се съответно клинично проследяване, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например измерване на кръвната захар на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това ежегодно. Пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително ZYPREXA VELOTAB, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или тези с рискови фактори за захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване на контрола на глюкозата. Теглото трябва да се мониторира редовно, например на изходно ниво, на 4-та, 8-та и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това на всеки три месеца.

Промени в липидите

Наблюдават се нежелани промени в липидите при пациенти, лекувани с оланзапин, в плацебо контролирани клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се лекуват както е клинично уместно, особено при пациенти с дислипидемия и при

пациенти с рискови фактори за развитие на нарушения в липидите. При пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително ZYPREXA VELOTAB, трябва да се мониторира редовно нивата на липидите, според използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това на всеки 5 години.

Антихолинергична активност

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

Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни повишавания на чернодробните аминотрансферази, ALT, AST, особено в началото на лечението. Изисква се повишено внимание при пациентите с повишени ALT и/или AST, при пациентите с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и при тези с преходни състояния, свързани с ограничени чернодробни функционални резерви, или такива, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаите, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде преустановено.

Неутропения

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

Прекъсване на лечението

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

QT интервал

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

Тромбоемболизъм

Нечесто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) се съобщавано за връзка във времето между лечение с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозния тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр., обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

Общо действие върху ЦНС

Като се имат предвид основните ефекти на оланзапин върху ЦНС, необходимо е повишено внимание при комбинирането на продукта с други централнодействащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е той да антагонизира ефектите на преките и непреките допаминови агонисти.

Припадъци

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

Тардивна дискинезия

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

Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в напреднала възраст нечесто е наблюдавана ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично проследяване на артериалното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано за случай на внезапна сърдечна смърт. В ретроспективно обсервационно кохортно проучване рискът от предполагаема внезапна сърдечна смърт при пациенти, лекувани с оланзапин, е приблизително два пъти по-висок от риска при пациентите, които не употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително напълняване, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива (вж. точки 4.8 и 5.1).

Аспартам

Това лекарство съдържа до 1,6 mg аспартам във всяка таблетка. Аспартамът е източник на фенилаланин. Може да навреди на хора, които имат фенилкетонурия (ФКУ), рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организмът не може да го отделя правилно.

Натриев метил парахидроксибензоат и натриев пропил парахидроксибензоат

Това лекарство съдържа натриев метил парахидроксибензоат и натриев пропил парахидроксибензоат, които може да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

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

Индукция на CYP1A2

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

Инхибиране на CYP1A2

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

Намаляване на бионаличността

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

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

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти с потискащо действие върху централната нервна система.

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

QTc интервал

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като оланзапин може да доведе до появата на сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени в случай на управление на машини, включително моторни превозни средства.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни

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

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни от спонтанни съобщения).

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Еозинофилия Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения на имунната система				
		Свърхчувствителност ¹¹		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишаване на теллото ¹	Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит	Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹	Хипотермия ¹²	
Нарушения на нервната система				
Сомнолентност	Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶	Гърчове, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Заекване ¹¹ Синдром на неспокойните крака ¹¹	Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12}	
Сърдечни нарушения				
		Брадикардия Удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.4)	Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹	
Съдови нарушения				
Ортостатична хипотония ¹⁰		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
		Епистаксис ⁹		
Стомашно-чревни нарушения				

	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи обстипация и сухота в устата	Подуване на корема ⁹ Хиперсаливация ¹¹	Панкреатит ¹¹	
Хепатобилиарни нарушения				
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансфери (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Инконтиненция на урината, ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				
				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени	Аменорея Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже	Приапизъм ¹²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰			
Изследвания				

Повишени плазмени нива на пролактин ⁸	Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гама-глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰	Повишен общ билирубин		
--	--	-----------------------	--	--

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

² Средни повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-високи при пациенти без данни за нарушение на изходната регулация на липидите.

³ Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ($< 5,17$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 6,2$ mmol/l). Промени от референтните граници в изходните нива на общия холестерол на гладно ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol) до най-висока стойност ($\geq 6,2$ mmol) са много чести.

⁴ Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ($< 5,56$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност (≥ 7 mmol/l). Промени в глюкозата на гладно спрямо граничните изходни стойности ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) до най-висока стойност (≥ 7 mmol/l) са много чести.

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

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

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

⁸ В клинични проучвания до 12 седмици плазмените концентрации на пролактин превишават горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30 % от лекуваните с оланзапин пациенти, които имат нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти повишенията на стойностите обикновено са умерени и остават под двукратната стойност на горната граница на нормалния диапазон.

⁹ Нежелано събитие, установено от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹⁰ Както е оценено от измерените стойности от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹¹ Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с определена честота, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин.

¹² Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с изчислена честота на горната граница на 95% доверителен интервал, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин.

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

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

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция лечението с оланзапин се свързва с по-висока честота на смърт и мозъчносъдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. точка 4.4). Много често нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са абнормна походка и падания. Често са наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

В клинични проучвания при пациенти с лекарственоиндуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болестта на Паркинсон, много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на Паркинсоновата симптоматика и халюцинации.

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

Педиатрична популация

Олапзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания за сравняване на юношите с възрастните, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

Следната таблица обобщава нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти, или нежелани реакции, които са установени само при краткосрочни клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастни със сравнима експозиция. Степента на наддаване на тегло и делът на пациентите юноши, които имат клинично значимо наддаване на тегло са по-големи при продължителна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

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

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

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

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05A H03.

Фармакодинамични ефекти

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

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

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

Клинична ефикасност

В две от две плацебо-контролирани и в две от три сравнителни контролирани проучвания при повече от 2 900 пациенти с шизофрения, проявена както с наличието на положителни, така и с отрицателни симптоми, оланзапин показва статистически значимо по-големи подобрения както на негативните, така и на позитивните симптоми.

В мултинационално, двойно-сляпо, сравнително проучване върху шизофренията, шизоафективните или подобни нарушения, включващо 1 481 пациента с различна степен на

свързани с това симптоми на депресия (изходна средна стойност 16,6 по скалата на Montgomery-Asberg за класифициране на депресията), проспективният вторичен анализ на промяната на изходния спрямо крайния резултат на настроението, показва статистически значимо подобрение ($p=0,001$) в полза на оланзапин (-6,0) спрямо халоперидол (-3,1).

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Оланзапин таблетка диспергираща се в устата, е биоеквивалентен на оланзапин обвити таблетки, с подобна скорост и степен на абсорбция. Оланзапин таблетки, диспергиращи се в устата, може да бъде използван като алтернатива на оланзапин обвити таблетки.

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Малко проучване за влиянието на нарушената функция на черния дроб при 6 пациенти с клинично значима (клас А (n = 5) и клас В (n = 1) по класификацията Childs Pugh) цирроза установява слаб ефект върху фармакокинетиката на оланзапин, приложен перорално (2,5 - 7,5 mg единична доза): пациентите с умерена до тежка чернодробна дисфункция имат леко завишен системен клирънс и по-кратък елиминационен полуживот в сравнение с пациентите без чернодробна дисфункция (n = 3). Повечето от пациентите са пушачи с цирроза (4/6; 67 %), отколкото пациенти без чернодробна дисфункция (0/3; 0 %).

Пушене

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

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

Не са установени разлики във фармакокинетичните параметри при проучвания, проведени с европейци, японци и китайци.

Педиатрична популация

Юноши (възраст 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е подобна при юноши и възрастни. В клинични проучвания средната експозиция на оланзапин е около 27% по-висока при юноши. Демографските различия между юноши и възрастни включват по-ниско средно телесно тегло и по-малък брой пушачи при юношите. Подобни фактори е възможно да съдействат за по-високата средна експозиция, наблюдавана при юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра (при единична доза) токсичност

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

Токсичност при многократно приложение

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

Хематологична токсичност

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност при проведените пълни стандартни тестове, включващи тестове за бактериални мутации и *in vitro* и *in vivo* тестовете при бозайници.

Карциногенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Желатин
Манитол (E421)
Аспартам (E951)
Натриев метил парахидроксибензоат (E219)
Натриев пропил парахидроксибензоат (E217)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка с цел предпазване от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий, поставени в картонени опаковки, съдържащи в кутия по 28, 35, 56, 70 или 98 таблетки, диспергиращи се в устата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CNEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Германия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/125/001
EU/1/99/125/002
EU/1/99/125/003
EU/1/99/125/004
EU/1/99/125/005
EU/1/99/125/006
EU/1/99/125/007
EU/1/99/125/008
EU/1/99/125/009
EU/1/99/125/010
EU/1/99/125/011
EU/1/99/125/012
EU/1/99/125/013
EU/1/99/125/014
EU/1/99/125/015
EU/1/99/125/016
EU/1/99/125/017
EU/1/99/125/018
EU/1/99/125/019
EU/1/99/125/020

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

Дата на първо разрешаване: 3 февруари 2000 г.

Дата на последно подновяване: 12 септември 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

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

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ZYPREXA VELOTAB 5 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA VELOTAB 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
оланзапин

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

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 5 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Други съставки: желатин, манитол (E421), аспартам (E951), натриев метил парахидроксибензоат (E219), натриев пропил парахидроксибензоат (E217).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки, диспергиращи се в устата
35 таблетки, диспергиращи се в устата
56 таблетки, диспергиращи се в устата
70 таблетки, диспергиращи се в устата
98 таблетки, диспергиращи се в устата

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение



1. Отделете една блистерна клетка от лентата.
2. Внимателно отделете поддържащата задна част.
3. Внимателно избутайте таблетката.
4. Поставете таблетката в устата си.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Германия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/125/001 28 таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/99/125/009 35 таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/99/125/005 56 таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/99/125/013 70 таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/99/125/017 98 таблетки, диспергиращи се в устата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ZYPREXA VELOTAB 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ZYPREXA VELOTAB 5 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС НА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA VELOTAB 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНАНА КУТИЯ НА ZYPREXA VELOTAB 10 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA VELOTAB 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата
оланзапин

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

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 10 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Други съставки: желатин, манитол (E421), аспартам (E951), натриев метил парахидроксибензоат (E219), натриев пропил парахидроксибензоат (E217).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки, диспергиращи се в устата
35 таблетки, диспергиращи се в устата
56 таблетки, диспергиращи се в устата
70 таблетки, диспергиращи се в устата
98 таблетки, диспергиращи се в устата

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение



1. Отделете една блистерна клетка от лентата.
2. Внимателно отделете поддържащата задна част.
3. Внимателно избутайте таблетката.
4. Поставете таблетката в устата си.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Германия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/125/002 28 таблетка, диспергираща се в устата

EU/1/99/125/010 35 таблетка, диспергираща се в устата

EU/1/99/125/006 56 таблетка, диспергираща се в устата

EU/1/99/125/014 70 таблетка, диспергираща се в устата

EU/1/99/125/018 98 таблетки, диспергиращи се в устата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ZYPREXA VELOTAB 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ZYPREXA VELOTAB 10 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС НА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA VELOTAB 10 mg диспергираща се в устата
оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕА КУТИЯ НА ZYPREXA VELOTAB 15 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA VELOTAB 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата
оланзапин

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

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 15 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Други съставки: желатин, манитол (E421), аспартам (E951), натриев метил парахидроксибензоат (E219), натриев пропил парахидроксибензоат (E217).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки, диспергиращи се в устата
35 таблетки, диспергиращи се в устата
56 таблетки, диспергиращи се в устата
70 таблетки, диспергиращи се в устата
98 таблетки, диспергиращи се в устата

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение



1. Отделете една блистерна клетка от лентата.
2. Внимателно отделете поддържащата задна част.
3. Внимателно избутайте таблетката.
4. Поставете таблетката в устата си.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Германия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/125/003 28 таблетки, диспергиращи се в устата
EU/1/99/125/011 35 таблетки, диспергиращи се в устата
EU/1/99/125/007 56 таблетки, диспергиращи се в устата
EU/1/99/125/015 70 таблетки, диспергиращи се в устата
EU/1/99/125/019 98 таблетки, диспергиращи се в устата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ZYPREXA VELOTAB 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ZYPREXA VELOTAB 15 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС НА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA VELOTAB 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата
оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ZYPREXA VELOTAB 20 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA VELOTAB 20 mg таблетки, диспергиращи се в устата
оланзапин

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

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 20 mg оланзапин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Други съставки: желатин, манитол (E421), аспартам (E951), натриев метил парахидроксибензоат (E219), натриев пропил парахидроксибензоат (E217).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки, диспергиращи се в устата
35 таблетки, диспергиращи се в устата
56 таблетки, диспергиращи се в устата
70 таблетки, диспергиращи се в устата
98 таблетки, диспергиращи се в устата

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение



1. Отделете една блистерна клетка от лентата.
2. Внимателно отделете поддържащата задна част.
3. Внимателно избутайте таблетката.
4. Поставете таблетката в устата си.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Германия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/125/004 28 таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/99/125/012 35 таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/99/125/008 56 таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/99/125/016 70 таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/99/125/020 98 таблетки, диспергиращи се в устата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ZYPREXA VELOTAB 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ZYPREXA VELOTAB 20 mg ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА: НАДПИС НА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPREXA VELOTAB 20 mg таблетки, диспергиращи се в устата
оланзапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ZYPREXA VELOTAB 5 mg, таблетки, диспергиращи се в устата
ZYPREXA VELOTAB 10 mg, таблетки, диспергиращи се в устата
ZYPREXA VELOTAB 15 mg, таблетки, диспергиращи се в устата
ZYPREXA VELOTAB 20 mg, таблетки, диспергиращи се в устата
оланзапин (olanzapine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ZYPREXA VELOTAB и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ZYPREXA VELOTAB
3. Как да приемате ZYPREXA VELOTAB
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZYPREXA VELOTAB
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZYPREXA VELOTAB и за какво се използва

ZYPREXA VELOTAB съдържа активното вещество оланзапин. ZYPREXA VELOTAB принадлежи към групата лекарства, наречени антипсихотици и се използва за лечение на следните заболявания:

- Шизофрения - заболяване със симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи обекти, налудни мисли, необичайна подозрителност, изолираност (затваряне в себе си). Хората с това заболяване може също да се чувстват подтиснати, тревожни или напрегнати.
- Умерено тежки до тежки манийни епизоди - състояние със симптоми на възбуда или еуфория.

ZYPREXA VELOTAB показва, че предпазва повторна поява на тези симптоми при пациенти с биполарно разстройство, при които манийният епизод е повлиян от лечение с оланзапин.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемате ZYPREXA VELOTAB

Не приемайте ZYPREXA VELOTAB

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към оланзапин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Алергичната реакция може да се разпознае по наличието на обрив, сърбеж, оток на лицето, подуване на устните или недостиг на въздух. Ако това се случи с Вас, обърнете се към Вашия лекар.
- ако Ви е поставена диагноза проблеми с очите, като някои форми на глаукома (повишено налягане в очите).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете ZYPREXA VELOTAB.

- Не се препоръчва употребата на ZYPREXA VELOTAB при пациенти в старческа възраст с деменция, тъй като при тях това лекарство може да има сериозни нежелани лекарствени реакции.
- Лекарства от този тип могат да предизвикат необичайни движения предимно в областта на лицето и езика. Ако това се случи след като сте приели ZYPREXA VELOTAB, кажете на Вашия лекар.
- Много рядко, лекарства от този тип могат да предизвикат комбинация от температура, учестено дишане, потене, скованост на мускулите и сънливост или безсъние. Ако това се случи, незабавно потърсете Вашия лекар.
- Наблюдавано е наддаване на тегло при пациенти, които приемат ZYPREXA VELOTAB. Вие и Вашият лекар трябва редовно да проверявате теглото Ви. Имайте предвид насочване към лекар-диетолог или помощ с план за диета, ако е необходимо.
- При пациенти, които приемат ZYPREXA VELOTAB, са наблюдавани високи нива на кръвна захар и на масти в кръвта (триглицериди и холестерол). Вашият лекар трябва да прави кръвни изследвания, за да проверява кръвната захар и нивата на някои масти, преди да започнете приема на ZYPREXA VELOTAB и редовно по време на лечението.
- Уведомете лекаря, ако Вие или някой във Вашето семейство някога сте имали кръвни съсиреци, тъй като лекарства като това се свързват с образуването на кръвни съсиреци.

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

- Инсулт или “мини” инсулт (временни признаци на инсулт)
- Болест на Паркинсон
- Проблеми с простатата
- Чревна непроходимост (паралитичен илеус)
- Чернодробно или бъбречно заболяване
- Заболявания на кръвта
- Сърдечно заболяване
- Диабет
- Гърчове
- Ако знаете, че може да имате загуба на соли в резултат на продължителна тежка диария и повръщане или употреба на диуретици (отводняващи таблетки)

Ако страдате от деменция, Вие или човекът, който се грижи за Вас/Ваш роднина трябва да информира Вашия лекар, ако някога сте имали инсулт или “мини” инсулт.

Като рутинна предпазна мярка, ако сте на възраст над 65 години, Вашето кръвно налягане трябва да се наблюдава от Вашия лекар.

Деца и юноши

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

Други лекарства и ZYPREXA VELOTAB

Приемайте други лекарства по време на лечението със ZYPREXA VELOTAB, само ако Вашият лекар Ви е казал, че това е възможно. Вие може да почувствате сънливост, ако приемате ZYPREXA VELOTAB в комбинация с антидепресанти или лекарства за лечение на тревожност или такива подпомагащи съня (транквилизатори).

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства

По-специално уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства за болестта на Паркинсон.

- карбамазепин (противоепилептично и стабилизиращо настроението лекарство), флувоксамин (антидепресант), или ципрофлоксацин (антибиотик), тъй като това може да наложи промяна на Вашата доза ZYPREXA VELOTAB.

ZYPREXA VELOTAB с алкохол

Не пийте алкохол, по време на лечението със ZYPREXA VELOTAB, тъй като едновременно с алкохол може да доведе до появата на сънливост.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Вие не трябва да приемате това лекарство, в случай на кърмене, тъй като малко количество от ZYPREXA VELOTAB може да премине в кърмата.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чийто майки са употребявали ZYPREXA VELOTAB през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост и/или слабост на мускулите, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми потърсете своя лекар

Шофиране и работа с машини

Има опасност от появата на сънливост по време на приема на ZYPREXA VELOTAB. Ако това се случи не шофирайте и не работете с никаква апаратура или машини. Уведомете Вашия лекар.

ZYPREXA VELOTAB съдържа аспартам, натриев метил парахидроксибензоат и натриев пропил парахидроксибензоат.

Това лекарство съдържа до 1,6 mg аспартам във всяка таблетка.

Аспартамът е източник на фенилаланин. Може да Ви навреди ако имате фенилкетонурия (ФКУ), рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организмът не може да го отдели правилно.

Това лекарство съдържа натриев метил парахидроксибензоат и натриев пропил парахидроксибензоат, които може да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип). Алергичната реакция може да бъде разпозната по появата на обрив, сърбеж или недостиг на въздух. Това може да настъпи веднага или известно време след като сте приели ZYPREXA VELOTAB.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате ZYPREXA VELOTAB

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки ZYPREXA VELOTAB да приемате и колко дълго да ги приемате. Дневната доза на ZYPREXA VELOTAB е между 5 mg и 20 mg. Консултирайте се с Вашия лекар, ако Вашите симптоми се възобновят, но не спирайте приема на ZYPREXA VELOTAB, докато Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Вие трябва да приемате ZYPREXA VELOTAB веднъж дневно, следвайки препоръките на Вашия лекар. Опитвайте се да вземете таблетките по едно и също време, всеки ден. Приема на таблетките не зависи от приема на храна. ZYPREXA VELOTAB, таблетки диспергиращи се в устата е за перорално приложение.

Таблетките ZYPREXA VELOTAB се чупят много лесно, поради което Вие трябва да боравите с тях много внимателно. Не пипайте таблетките с мокри ръце, тъй като те може да се разпаднат.

1. Хванете блистера за неговия край и отделете една блистерна клетка от остаталата лента чрез внимателно откъсване по протежение на перфорираната линия.
2. Внимателно отворете клетката чрез отстраняване на покриващото фолио.
3. Внимателно избутайте таблетката.
4. Поставете таблетката в устата. Тя ще се разтвори направо във Вашата уста и Вие ще може да я преглътнете лесно.

Вие може също да поставите таблетката в чаша с вода или портокалов сок, ябълков сок, мляко или кафе и да разбъркате. При някои напитки, смесването на таблетката може да доведе до промяна в цвета или помътняване на течността. Изпийте веднага.



Ако сте приели повече от необходимата доза ZYPREXA VELOTAB

При пациентите, приели повече от необходимото количество ZYPREXA VELOTAB се наблюдават следните симптоми: учестена сърдечна дейност, възбуда/агресивност, проблеми с говора, необичайни движения (особено на лицето или езика) и различна степен на нарушение на съзнанието. Други симптоми може да бъдат: внезапна обърканост, припадък (епилепсия), кома, комбинация от треска, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост, забавяне на сърдечната честота, аспирация, повишено или понижено кръвно налягане, нарушен сърдечен ритъм. Веднага потърсете Вашия лекар или направо отидете в най-близкото болнично заведение, ако имате някой от горните симптоми. Покажете на лекаря опаковката на Вашите таблетки.

Ако сте пропуснали да приемете ZYPREXA VELOTAB

Вземете таблетките веднага щом се сетите. Не приемайте две дози в един ден.

Ако сте спрели приема на ZYPREXA VELOTAB

Не спирайте да приемате таблетките само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължавате да приемате ZYPREXA VELOTAB толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако Вие внезапно спрете приема на ZYPREXA VELOTAB, може да се появят симптоми като изпотяване, безсъние, тремор, тревожност или гадене и повръщане. Вашият лекар може да Ви посъветва да намалите дозата постепенно, преди да преустановите лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате:

- необичайни движения (чест нежелан ефект, който може да засегне до 1 на 10 човека) главно на лицето или езика;
- кръвни съсиреци във вените (нечест нежелан ефект, който може да засегне до 1 на 100 човека), особено в краката (признаците включват оток, болка и зачервяване на крака), които може да се придвижат по кръвоносните съдове до белия дроб, причинявайки болка в

областта на гръдния кош и затруднено дишане. Ако забележите някой от тези признаци, потърсете медицински съвет незабавно

- комбинация от температура, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и дремливост или сънливост (честотата на този нежелан ефект не може да бъде оценена от наличните данни)

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека) включват наддаване на тегло сънливост и повишения в нивата на пролактин в кръвта. В началото на лечението някои хора могат да почувстват замаяност или слабост (със забавяне на сърдечната честота), особено при изправяне от легнало или седнало положение. Това обикновено преминава от само себе си, но ако това не стане, уведомете Вашия лекар.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) включват промени в нивата на някои кръвни клетки, масти в кръвообращението и в началото на лечението временно повишение на чернодробните ензими; повишения в нивата на захарта в кръвта и урината; повишения в нивата на пикочната киселина и креатинфосфокиназата в кръвта; засилено чувство на глад; замаяност; безпокойство; тремор; необичайни движения (дискинезии); запек, сухота в устата; обрив; загуба на сила; прекомерна уморяемост; задържане на вода, водещо до отичане на ръцете, глезените или на стъпалата; висока температура; болки в ставите и сексуални дисфункции, като намалено либидо при мъже и жени или еректилна дисфункция при мъже.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) включват свръхчувствителност (напр., подуване на устата и гърлото, сърбеж, обрив); диабет или влошаване на диабета, понякога свързано с кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома; гърчове, обикновено свързани с гърчове в миналото (епилепсия); мускулна скованост или спазми (включително движения на очите); синдром на неспокойните крака; проблеми с говора; заекване; бавен сърдечен пулс; чувствителност към слънчева светлина; кървене от носа; подуване на корема; повишено слюноотделяне; загуба на памет или забравяне; незадържане на урината; затруднение при уриниране; косопад; липса или намаление на менструалните цикли и промени в гърдите при мъже и жени, като патологична продукция на кърма или патологично нарастване.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека) включват понижаване на нормалната телесна температура; нарушения на сърдечния ритъм; внезапна необяснима смърт; възпаление на панкреаса, причиняващо силна коремна болка, температура и неразположение; чернодробно заболяване, проявяващо се като пожълтяване на кожата и на бялата част на очите; мускулно заболяване, проявяващо се като необясними болки и страдания и продължителна и/или болезнена ерекция.

Много редки нежелани реакции са сериозните алергични реакции като лекарствената реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS). DRESS първоначално се проявява като грипopodobни симптоми с обрив по лицето, а след това с разпространен обрив, висока температура, увеличени лимфни възли, повишени нива на чернодробните ензими при кръвните изследвания и повишение на един вид бели кръвни телца (еозинофилия).

Докато приемат оланзапин, пациентите в напреднала възраст с деменция, могат да получат инсулт, пневмония, незадържане на урината, падания, силна уморяемост, зрителни халюцинации, покачване на температурата, зачервяване на кожата и да имат проблеми с походката. В тази специфична група пациенти има съобщения и за няколко случая с фатален изход.

При пациенти с болестта на Паркинсон, ZYPREXA VELOTAB може да доведе до влошаване на симптомите.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхраняване ZYPREXA VELOTAB

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху катронената опаковка.

ZYPREXA VELOTAB трябва да се съхранява в оригиналната си опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Не изхвърляте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZYPREXA VELOTAB

- Активното вещество е оланзапин. Всяка диспергираща се в устата таблетка ZYPREXA VELOTAB съдържа 5 mg, 10 mg, 15 mg или 20 mg от активното вещество. Точното количество е показано на опаковката на Вашата ZYPREXA VELOTAB.
- Другите съставки са
 - желатин, манитол (E421), аспартам (E951), натриев метил парахидроксибензоат (E219) и натриев пропил парахидроксибензоат (E217).

Как изглежда ZYPREXA VELOTAB и какво съдържа опаковката

ZYPREXA VELOTAB 5 mg, 10 mg, 15 mg и 20 mg са жълти таблетки, диспергиращи се в устата. Таблетка, диспергираща се в устата, е техническото име на таблетка, която се разтваря направо в устата, така, че да може да бъде лесно преглътната.

ZYPREXA VELOTAB се предлага в картонени опаковки, съдържащи 28, 35, 56, 70 или 98 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Германия.

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>