

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага и светлина.
За овој лек не се потребни посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Блистер (ОРА/АI/PVC, АI-фолија): 28 таблети во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-804/3

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

28.10.2005/04.05.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Zalasta – Заласта таблети 10 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 10 mg оланзапин.

Експииенс:

Секоја таблета содржи 161,8 mg лактоза

За целосна листа на експииенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета

Таблетите се тркалезни, малку биконвексни, жолтеникави таблети со можни поединечни жолти точки со ознака "10".



4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Возрасни

Оланзапин е индициран за терапија на шизофренија.

Оланзапин е ефикасен во одржувањето на клиничкото подобрување при континуирана терапија кај пациенти кои покажале почетен одговор на терапијата.

Оланзапин се употребува за терапија на умерени до тешки манични епизоди.

Оланзапин е наменет за спречување на рекурентна на биполарно растројство кај пациенти чии што манични епизоди одговориле на лекувањето со оланзапин (погледнете во точка 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Возрасни

Шизофренија: Препорачаната почетна доза на оланзапин е 10 mg/дневно.

Манични епизоди: Почетната доза е 15 mg како еднократна дневна доза при монотерапија или 10 mg дневно при комбинирана терапија (погледнете во точка 5.1).

Превенција на рекурентна на биполарно растројство: Препорачаната почетна доза е 10 mg дневно. Кај пациентите кои земале оланзапин за третман на манични епизоди, терапијата треба да се продолжи со истата доза за да се спречи рекурентна. Во случај на појава на нова манична, мешана или депресивна епизода, терапијата со оланзапин треба да се продолжи (со оптимизација на дозата по потреба) заедно со дополнителната терапија за третман на симптомите на расположението, како што е клинички индицирано.

За време на терапијата на шизофренија, манична епизода и превенција на рекурентна на биполарно растројство, дневната доза последователно може да се прилагодува врз основа на индивидуалниот клинички статус во рамки на опсегот од 5-20 mg дневно. Зголемувањето во рамки на дози поголеми од препорачаната почетна доза се препорачува само по соодветна повторна клиничка проценка и обично треба да се прави на интервали кои не се пократки од 24 часа.

Оланзапин може да се дава независно од оброците затоа што храната не влијае врз неговата апсорпција. При прекин на терапијата со оланзапин, потребно е постепено намалување на дозата.

Посебни популации

остари Вообичаено, не се препорачува пониска почетна доза (5 mg/дневно), но таа треба да се земе во предвид кај пациентите на возраст од 65 години и постари, кога клиничките фактори тоа го наложуваат (погледнете во точка 4.4).

Пренални и/или хепатални нарушувања

Кај овие пациенти треба да се земе во предвид пониска почетна доза (5 mg). Во случаи на умерена хепатална инсуфициенција (цироза, Child-Pugh Class A или B), почетната доза треба да изнесува 5 mg и потоа претпазливо да се зголемува.

Пушачи

Не е потребна рутинска промена на почетната доза и дозниот опсег кај непушачите во однос на пушачите.

Метаболизмот на оланзапин може да биде индуциран од пушењето. Се препорачува клиничко



следење и зголемување на дозата на оланзапин само доколку е тоа потребно (погледнете во точка 4.5).

Кога е присутен повеќе од еден фактор кој може да доведе до побавен метаболизам (женски пол, геријатриска возраст, непушачки статус), потребно е намалување на почетната доза. Кога е индицирано, зголемувањето на дозата кај овие пациенти треба да биде конзервативно.

(Погледнете во точките 4.5 и 5.2.)

Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на оланзапин кај деца и адолесценти на возраст под 18 години поради недостатокот на податоци за неговата безбедност и ефикасност. При краткотрајните студии кај адолесцентни пациенти бил забележан поголем степен на зголемување на телесната тежина и поголеми промени на нивоата на липиди и пролактин, во споредба со студиите кај возрасните пациенти (погледнете во точките 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1.

Пациенти со познат ризик од појава на глауком со тесен агол.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

За време на антипсихотична терапија, подобрувањето на клиничката слика на пациентот може да се забележи за период од неколку дена до неколку недели. Потребно е внимателно следење на пациентите за време на овој период.

Психоза и/или нарушувања на однесувањето поврзани со деменција

Оланзапин не се препорачува за употреба кај пациенти со психоза и/или нарушувања на однесувањето поврзани со деменција поради зголемување на mortalitetot и на ризикот од појава на цереброваскуларен настан. При плацебо-контролираните клинички испитувања (во времетраење од 6-12 недели) кај постари пациенти (просечна возраст 78 години) со психоза и/или нарушено однесување поврзано со деменција, беше забележано двократно зголемување на инциденцата на смртност кај пациентите третирани со оланзапин во споредба со пациентите третирани плацебо (3,5% спроти 1,5%, соодветно). Повисоката инциденца на смртност не беше поврзана со дозата на оланзапин (просечна дневна доза од 4,4 mg) или со времетраењето на терапијата. Ризик факторите кои можат да придонесат за зголемување на mortalitetot кај оваа популација на пациенти вклучуваат: возраст над 65 години, дисфагија, седација, малнутриција и дехидратација, пулмонални состојби (како пневмонија со или без аспирација) или истовремена употреба на бензодиазепини. Сепак, инциденцата на смртност беше повисока кај пациентите третирани со оланзапин во споредба со оние третирани со плацебо независно од ризик факторите.

При истите клинички испитувања, беа забележани цереброваскуларни несакани настани (ЦВНН, како мозочен удар, транзиторен исхемичен напад), вклучувајќи и смртни случаи. Било утврдено трикратно зголемување на инциденцата на појава на ЦВНН кај пациентите третирани со оланзапин во споредба со оние третирани со плацебо (1,3% наспроти 0,4%, соодветно). Сите пациенти третирани со оланзапин и плацебо кај кои се појавил некој цереброваскуларен настан имале претходно постоечки ризик фактори. Возраста над 75 години и васкуларна/мешана деменција биле утврдени како ризик фактори за појава на ЦВНД поврзани со терапијата со оланзапин. При овие испитувања, не била утврдена ефикасноста на оланзапин.

Паркинсонова болест

Не се препорачува употреба на оланзапин за терапија на психоза асоцирана со допамински



агонисти кај пациентите со Паркинсонова болест. При клиничките испитувања било забележано многу често влошување на паркинсоновата симптоматологија и појава на халуцинации, дури и почесто отколку со плацебо (погледнете во точка 4.8), и оланзапинот не беше поефикасен од плацебото во третманот на психотичните симптоми. При овие испитувања, најпрво било потребно пациентите да бидат стабилизирани на најниската ефикасна доза на антипаркинсоникот (допаминскиот агонист) и да останат на истиот антипаркинсоник и истите дози во текот на целата студија. Оланзапин бил започнат со доза од 2,5 mg/дневно и дозата била титрирана до максимални 15 mg/дневно врз основа на процената на испитувачот.

Невролептичен малиген синдром (NMS)

NMS е состојба опасна по животот, која е поврзана со антипсихотичните лекови. Ретки случаи на NMS биле забележани и при употреба на оланзапин. Клинички манифестации на NMS се: хиперпирексија, мускулна ригидност, променет ментален статус и докази за автономна нестабилност (неправилен пулс или крвен притисок, тахикардија, дијафореза и срцева дисритмија). Дополнителните знаци може да вклучат и покачена креатин фосфокиназа, миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутна бубрежна слабост. Ако кај пациентот се развијат знаци и симптоми кои укажуваат на NMS или необјаслива висока температура без дополнителни клинички манифестации на NMS, мора да се прекине терапијата со сите антипсихотици, вклучувајќи го и оланзапин.

Хипергликемија и дијабетес

Помалку често биле забележани хипергликемија и/или развој или влошување на дијабетесот понекогаш поврзани со кетоацидоза или кома, вклучувајќи и некои смртни случаи (погледнете во точка 4.8). Во некои случаи, било забележано претходно зголемување на телесната тежина што може да претставува предиспонирачки фактор. Се препорачува соодветно клиничко следење во согласност со прифатените препораки за антипсихотичната терапија, на пример мерење на глукозата во крвта на почетокот на терапијата со оланзапин, 12 недели по почетокот и потоа еднаш годишно. Потребно е следење на пациентите кои се на терапија со било кој антипсихотик, вклучувајќи го и лекот Заласта, поради можната појава на знаци и симптоми на хипергликемија (полидипсија, полиурија, полифагија и слабост) и редовно следење на пациентите со дијабетес мелитус или со ризик фактори за појава на дијабетес мелитус поради влошување на гликемичната контрола. Телесната тежина треба редовно да се следи, на пример на почетокот, 4,8 и 12 недели по почетокот на терапијата со оланзапин и потоа на секои три месеци.

Липидни промени

При плацебо контролираните клинички студии биле забележани несакани промени на нивоата на липидите кај пациентите третирани со оланзапин (погледнете во точка 4.8). Липидните промени треба да се третираат како што е клинички соодветно, особено кај пациентите со дислипидемија и кај пациентите со ризик фактори за развој на липидни нарушувања. Потребно е редовно следење на липидите кај пациентите на терапија со било кој антипсихотик, вклучувајќи го и лекот Заласта на пример на почетокот, 12 недели по започнување на терапијата со оланзапин и потоа на секои 5 години, во согласност со прифатените препораки за употреба на антипсихотици..

Антихолинергично дејство

Оланзапин покажа антихолинергично дејство *in vitro*, но искуството за време на клиничките испитувања покажа ниска инциденца на поврзани настани. Сепак, поради ограниченото клиничко искуство со оланзапин кај пациентите со истовремено заболување, се препорачува претпазливост при неговото препорачување кај пациенти со хипертрофија на простата или паралитичен илеус и слични состојби.

Хепатална функција

Често биле забележани минливи, асимптоматски покачувања на хепаталните аминотрансферази, ALT, AST, особено на почетокот на терапијата. Потребна е претпазливост и следење на пациентите со покачено ниво на ALT и/или AST кај пациентите со знаци и



симптоми на хепатални нарушувања, кај оние со претходно постоечки состојби асоцирани со ограничена функционална хепатална резерва и кај оние кои се третират со потенцијални хепатотоксични лекови. Во случаи кога е дијагностициран хепатитис (вклучувајќи хепатоцелуларна, холестатска или мешана повреда на црниот дроб), терапијата со оланзапин треба да се прекине.

Неутропенија

Потребна е претпазливост кај пациентите со ниско ниво на леукоцити и/или неутрофили од било која причина, кај пациентите кои земаат лекови за кои е познато дека предизвикуваат неутропенија, кај пациенти со историја на депресија/токсичност на коскената срж предизвикана од лекови, кај пациентите со депресија на коскената срж предизвикана од истовремена болест, терапија со зрачење или хемотерапија и кај оние со хиперееозинофилни состојби или со миелопролиферативно заболување. Неутропенијата била често забележана при истовремена употреба на оланзапин и валпроат (погледнете во точка 4.8).

Прекин на терапијата

При нагло прекинување на терапијата со оланзапин, ретко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) била забележана појава на акутни симптоми како што се потење, несоница, тремор, анксиозност, гадење или повраќање.

QT интервал

При клиничките испитувања, појавите на клинички значајни пролонгации на QTc интервалот (Fridericia QT correction [QTcF] > 500 милисекунди [msec] во било кое време по почетокот кај пациентите со почетни вредности на QTcF < 500 msec, биле помалку чести (0,1% до 1%) кај пациентите третирани со оланзапин без значајни разлики во асоцираните кардијални настани во споредба со плацебо. Сепак, како и со другите антипсихотици, потребна е претпазливост кога оланзапин се препорачува заедно со лекови за кои е познато дека го зголемуваат QTc интервалот, особено кај постарите пациенти и кај оние со конгенитално долг QT синдром, конгестивна срцева слабост, срцева хипертрофија, хипокалемија или хипомагнезијемија.

Тромбоемболизам

Последователна поврзаност помеѓу терапијата со оланзапин и венскиот тромбоемболизам била забележана со помала честина ($> 0,1\%$ и $< 1\%$). Не е утврдена причинска поврзаност помеѓу појавата на венски тромбоемболизам и терапијата со оланзапин. Сепак, поради тоа што кај пациентите со шизофренија често се присутни стекнати ризик фактори за венски тромбоемболизам, треба да се идентификуваат сите можни ризик фактори (на пример, имобилизација на пациенти) и да се превземат превентивни мерки.

Опишта активност на ЦНС

Имајќи ги во предвид примарните дејства на оланзапин врз ЦНС, потребна е претпазливост кога тој се употребува во комбинација со други лекови што делуваат на ЦНС и со алкохол. Поради неговите *in vitro* својства на допамински антагонизам, оланзапинот може да ги попречи дејствата на директните и индиректните допамински агонисти.

Напади

Потребна е претпазливост при употреба на оланзапин кај пациенти со историја на напади или кај оние кои се подложни на фактори кои може да го намалат прагот за појава на напади. Кај пациентите третирани со оланзапин, помалку често била забележана појава на напади. Во поголемиот дел од овие случаи, била пријавена историја на напади или на ризик фактори за појава на напади.

Тардивна дискинезија

При компаративните студии со времетраење од една година или помалку, оланзапин бил поврзан со статистички значајна помала инциденца на појава на дискинезија како последица на терапијата. Сепак, ризикот од појава на тардивна дискинезија се зголемува при долготрајно изложување и затоа во случај на појава на знаци или симптоми на тардивна дискинезија кај



пациентите на терапија со оланзапин, се препорачува намалување на дозата или прекин на терапијата. Овие симптоми може привремено да се влошат, па дури и да се појават по прекилот на терапијата.

Постурална хипотензија

При клиничките студии со оланзапин, ретко била забележана појава на постурална хипотензија кај постарите пациенти. Се препорачува периодично мерење на крвниот притисок кај пациентите постари од 65 години.

Ненадејна кардијална смрт

Во пост-маркетиншките извештаи била забележана појава на ненадејна кардијална смрт кај пациентите третирани со оланзапин. При една ретроспективна опсервациона кохортна студија, ризикот од појава на ненадејна кардијална смрт кај пациентите третирани со оланзапин бил приближно 2 пати поголем од ризикот кај пациентите кои не земале антипсихотици. Во студијата, ризикот од оланзапин можел да се спореди со ризикот од атипичните антипсихотици вклучени во заедничката анализа.

Педијатриска популација

Оланзапин не е индициран за употреба кај деца и адолесценти. Студиите кај пациенти на возраст од 13 до 17 години покажаа различни несакани дејства, вклучувајќи и зголемување на телесната тежина, промени на метаболните параметри и зголемување на нивото на пролактин. (погледнете во точките 4.8 и 5.1).

Лактоза

Заласта таблетите содржат лактоза. Пациентите кои имаат ретка наследна интолеранција на галактоза, недостиг на Ларп лактаза или нарушена апсорпција на глукоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Студии за интеракции биле спроведени само кај возрасните.

Потенцијални интеракции со оланзапин

Затоа што оланзапин се метаболизира преку CYP1A2, супстанциите кои може да го инхибираат или индуцираат овој изоензим може да влијаат врз фармакокинетиката на оланзапин.

Индукција на CYP1A2

Метаболизмот на оланзапин може да биде индуциран од страна на пушењето и користењето на карбамазепин, што може да доведе до намалени концентрации на оланзапинот. Било забележано само мало до умерено зголемување на клиренсот на оланзапин. Клиничките последици се најверојатно ограничени, но се препорачува клиничко следење и ако е неопходно може да се земе во предвид зголемување на дозата на оланзапин (погледнете во точка 4.2).

Инхибиција на CYP1A2

Беше утврдено дека флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, значајно го инхибира метаболизмот на оланзапин. Просечното зголемување на вредноста на C_{max} на оланзапинот по давање на флувоксамин била 54% кај жените непушачи и 77% кај мажите пушачи. Просечното зголемување на вредноста на AUC на оланзапин било 52% и 108%, соодветно. Кај пациентите кои се на терапија со флувоксамин или некои други инхибитори на CYP1A2, како што е ципрофлоксацин, се препорачува пониска почетна доза на оланзапин. При започнување на терапијата со некој инхибитор на CYP1A2, потребно е намалување на дозата на оланзапин.

Намалена биорасположивост

Активниот јаглен ја намалува биорасположивоста на перорално администрираниот оланзапин за 50 до 60% и затоа треба да се зема најмалку 2 часа пред или после земањето на оланзапин.



Било утврдено дека флуоксетин (CYP2D6 инхибитор), еднократни дози на антацид (алуминиум, магнезиум) или циметидин, немаат значајно влијание врз фармакокинетиката на оланзапин.

Влијание на оланзапин врз други лекови

Оланзапин може да ги антагонизира дејствата на директните и индиректните допамински агонисти.

Оланзапин не ги инхибира главните CYP450 изоензими *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Според тоа, не се очекува посебна интеракција како што е докажано во *in vivo* студиите, каде што не била забележана инхибиција на метаболизмот на следните активни супстанции: трициклични антидепресиви (главно метаболизирани преку CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не била утврдена интеракција при истовремената администрација на оланзапин со литиум или бипериден.

Терапевтското мониторирање на нивоата на валпроат во плазмата не укажа на потреба од прилагодување на дозирањето на валпроат при истовремена администрација со оланзапин.

Општа активност на ЦНС

Потребна е претпазливост кај пациентите кои консумираат алкохол или земаат лекови кои може да предизвикаат депресија на централниот нервен систем.

Не се препорачува истовремена употреба на оланзапин со антипаркинсонички кај пациентите со Паркинсонова болест и деменција (погледнете во точка 4.4).

QTc интервал

Потребна е претпазливост при истовремена администрација на оланзапин со лекови за кои е познато дека го зголемуваат QTc интервалот (погледнете во точка 4.4).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постојат соодветни и добро контролирани студии кај бремени жени. Пациентите треба да се советуваат дека треба да го известат својот лекар ако забременат или имаат намера да забременат за време на терапијата со оланзапин. Сепак, поради ограниченото искуство кај луѓето, оланзапин треба да се употребува за време на бременоста само кога потенцијалната корист за мајката го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Кај новороденчињата кои биле изложени на антипсихотици (вклучувајќи го и оланзапин) за време на третото тромесечје од бременоста, постои ризик од појава на несакани дејства вклучувајќи и екстрапирамидални и/или симптоми на повлекување кои може да имаат различна тежина и времетраење по породувањето. Постојат извештаи за агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, поспаност, респираторен дистрес или нарушено крмење. Поради тоа, потребно е внимателно следење на новороденчињата.

Доење

При една студија кај здрави жени кои дојат било забележано дека оланзапин се излачува во мајчиното млеко. Било утврдено дека просечното изложување на бебето (mg/kg) при состојба на рамнотежа изнесува 1,8% од дозата на оланзапин кај мајката (mg/kg). Пациентите треба да се советуваат да не дојат за време на терапијата со оланзапин.

Плодност

Не се познати дејствата врз плодноста (погледнете во точка 5.3 за предклинички податоци).



4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не биле спроведени студии за испитување на влијанието на оланзапин врз способноста за возење или за ракување со машини.

Поради тоа што оланзапин може да предизвика поспаност и вртоглавица, пациентите треба да се предупредат во однос на ракувањето со машини, вклучувајќи ги и моторните возила.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Возрасни

Најчесто (кај > 1% од пациентите) забележани несакани дејства при клиничките испитувања поврзани со употребата на оланзапин биле поспаност, зголемена телесна тежина, еозинофилија, покачени нивоа на пролактин, холестерол, глукоза и триглицериди (погледнете во точка 4.4), глюкозурија, зголемен апетит, вртоглавица, акатизија, паркинсонизам, леукопенија, неутропенија (погледнете во точка 4.4), дискинезија, ортостатска хипотензија, антихолинергични дејства, минливи асимптоматски покачувања на нивоата на хепаталните аминотрансферази (погледнете во точка 4.4), исип, астенија, замор, пирексија, артралгија, покачени нивоа на алкална фосфатаза, на гама глутамилтрансфераза, на урична киселина, на креатин фосфокиназа и едем.

Табела на несакани дејства

Во следната табела, наведени се несаканите дејства и лабораториските испитувања забележани при спонтаните извештаи и при клиничките испитувања. Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се дадени по редослед од поголема кон помала сериозност. Честотата е опишана со следните термини: многу чести (> 1/10), чести ($\geq 1/100$ до < 1/10), помалку чести ($\geq 1/1,000$ до < 1/100), ретки ($\geq 1/10,000$ до < 1/1,000), многу ретки (< 1/10,000), непознати (честотата не може да се утврди од достапните податоци).

Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				
	Еозинофилија Леукопенија ¹⁰ Неутропенија ¹⁰		Тромбоцитопенија ¹¹	
Нарушувања на имунолошкиот систем				
		Хиперсензитивност ¹¹		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната				
Зголемена телесна тежина ¹	Покачени нивоа на холестерол ^{2,3} Покачени нивоа на глукоза ⁴ Покачени нивоа на триглицериди ^{2,5} Глукозурија Зголемен апетит		Развој или влошување на дијабетес повремено поврзани со кетоацидоза или кома, вклучувајќи и некои фатални случаи (погледнете во 4.4) ¹¹	Хипотермија ¹²
Нарушувања на нервиот систем				
Поспаност	Вртоглавица Акатизија ⁶ Паркинсонизам ⁶		Напади кои што во повеќето случаи биле	Невролептичен малиген синдром (погледнете

	Дискинезија ⁶		пријавени заедно со историја на напади или со постоење на разик фактори за појава на напади ¹¹	во точка 4.4) ¹² Симптоми на прекин на терапија ^{7, 12}	
			Дистонија ,вклучувајќи окулогирација ¹¹ Тардивна дискинезија ¹¹ Амнезија ⁹ Дисартрија Пелтечење ¹¹ Синдром на немирни нозе ¹¹		
Кардијални нарушувања					
			Брадикардија Пролонгација на QT _c (погледнете во 4.4)	Вентрику- ларна тахи- кардија/фиб- рилација, ненадејна смрт (погледнете во точка 4.4) ¹¹	
Васкуларни нарушувања					
	Ортостатска хипотензија ¹⁰		Тромбоембо- лизам (вклучувајќи пулмонарен емболизам и длабока венска тромбоза) (погледнете во точка 4.4)		
Респираторни, торакални и медијастиннални нарушувања					
			Епистакса ⁹		
Гастроинтестинални нарушувања					
	Благо, минливи антихолинергични дејства, вклучувајќи констипација и сува уста		Абдоминална дистензија ⁹ Зголемува- ње на пунктовните жлезди ¹¹	Панкреатит- ис ¹¹	
Хепатобилијарни нарушувања					
	Минливи, асимптоматски			Хепатитис	

⁸ При клиничките испитувања со траење до 12 недели, концентрациите на пролактин во плазмата ја надминувале горната нормална граница кај околу 30% од пациентите третирани со оланзапин, кои имале нормална вредност на пролактин на почетокот. Кај поголемиот дел од овие пациенти, покачувањата биле главно благи и се задржале во вредност не поголема од 2 пати од горната нормална граница.

⁹ Несакано дејство идентификувано во клиничките испитувања во интегрираната база на податоци на оланзапин.

¹⁰ Како што е проценето од измерените вредности во клиничките испитувања во интегрираната база на податоци на оланзапин.

¹¹ Несакано дејство идентификувано во спонтаното пост-маркетиншко известување со честота која е утврдена со користење на интегрираната база на податоци на оланзапин.

¹² Несакано дејство идентификувано во спонтаното пост-маркетиншко известување со 95% сигурен интервал на честота која е утврдена со користење на интегрираната база на податоци на оланзапин.

Долготрајно изложување (од најмалку 48 недели)

Процентот на пациенти со несакани, клинички значајни промени на телесната тежина, глукозата, вкупниот/LDL/HDL холестерол или триглицеридите се зголемува со текот на времето. Кај возрасните пациенти после терапијата од 9-12 месеци, стапката на зголемување на просечната вредност на глукозата во крвта била забавена по околу 6 месеци.

Дополнителни информации за посебни популации

При клиничките испитувања кај постари пациенти со деменција, терапијата со оланзапин била поврзана со повисока инциденца на смртност и несакани цереброваскуларни дејства во споредба со плацебо (погледнете во точка 4.4). Многу чести несакани дејства поврзани со употребата на оланзапин кај оваа група на пациенти биле неправилно држење на телото и паѓања. Често била забележана пневмонија, зголемена телесна температура, летаргија, еритема, визуелни халуцинации и уринарна инконтиненција.

При клиничките испитувања кај пациенти со психоза предизвикана од лекови (допамински агонисти) поврзана со Паркинсонова болест, многу често било забележано влошување на паркинсоновата симптоматологија и халуцинации, почесто и од плацебо.

При едно клиничко испитување кај пациенти со биполарна манија, комбинираната терапија од валпроат со оланзапин резултирала со инциденца на неутропенија од 4,1%; потенцијален фактор кој придонесува за ова може да биде високото ниво на валпроат во плазмата. Истовремената администрација на оланзапин со литиум или валпроат резултираше со зголемување од $\geq 10\%$ на тремор, апетитот, телесната тежина и сува уста.. Исто така, често било забележано и нарушување на говорот. За време на терапијата со оланзапин во комбинација со литиум или дивалпроекс, забележано е зголемување на телесната тежина од $\geq 7\%$ од почетната кај 17,4% од пациентите за време на акутната терапија (до 6 недели). Долготрајната терапија со оланзапин (до 12 месеци) заради превенција на рекурентна кај пациентите со биполарно растројство била поврзана со зголемување на телесната тежина од $\geq 7\%$ од почетната кај 39,9% од пациентите.

Педијатриска популација

Оланзапин не е наменет за лекување на деца и адолесценти под 18 години. Иако не биле спроведени клинички студии за споредба на адолесцентите со возрасните, податоците од студиите со адолесценти се споредени со оние кај возрасните.

Во следната табела се сумирани несаканите дејства кои се забележани со поголема честота кај адолесцентните пациенти (на возраст од 13 до 17 години) во споредба со возрасните пациенти

или несаканите дејства кои биле забележани само при краткотрајните клинички испитувања кај адолесцентни пациенти. Клинички значајно зголемување на телесната тежина ($\geq 7\%$) настанува почесто кај адолесцентната популација во споредба со возрасните при компарабилни изложувања. Магнитудата на зголемувањето на телесната тежина и процентот на адолесцентни пациенти кај кои било забележано клинички значајно зголемување на телесната тежина биле поголеми при долготрајното изложување (најмалку 24 недели) во споредба со краткотрајното изложување.

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност. Честотата е дефинирана со следните термини: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Нарушувања на метаболизмот и исхраната <i>Многу чести:</i> Зголемување на телесна тежина ¹³ , покачување на нивоа на триглицериди ¹⁴ , зголемен апетит. <i>Чести:</i> Покачени нивоа на холестерол ¹⁵
Нарушувања на нервниот систем <i>Многу чести:</i> Седација (вклучувајќи: хиперсомнија, летаргија, сомноленција).
Гастроинтестинални нарушувања <i>Чести:</i> Сува уста
Хепатобилијарни нарушувања <i>Многу чести:</i> Покачување на нивоа на хепатални аминотрансферази (ALT/AST; погледнете во точка 4.4).
Испитувања <i>Многу чести:</i> Намалени нивоа на вкупен билирубин, зголемена GGT, покачени нивоа на пролактин во плазмата ¹⁶ .

¹³ По краткотрајна терапија (просечно времетраење од 22 дена), многу често (40,6 %) е забележано процентуално зголемување на телесната тежина од $\geq 7\%$ од почетната телесна тежина, често (7,1%) зголемување од $\geq 15\%$ од почетната тежина, и често (2,5 %) зголемување од $\geq 25\%$. При долготрајно изложување (најмалку 24 недели), кај 89,4 % телесната тежина се зголемила за $\geq 7\%$, кај 55,3 % се зголемила за $\geq 15\%$ и кај 29,1 % се зголемила за $\geq 25\%$ од нивната почетна тежина.

¹⁴ Забележано за нормални нивоа на гладно на почетокот ($< 1,016 \text{ mmol/l}$) кои се зголемиле до високи ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$) и промени на нивоата на триглицеридите на гладно од гранични на почетокот ($\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$).

¹⁵ Често биле забележани промени на нивоата на вкупниот холестерол на гладно од нормален на почетокот ($< 4,39 \text{ mmol/l}$) до висок ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$). Промените на нивоата на вкупниот холестерол на гладно од гранични на почетокот ($> 4,39 - < 5,17 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) биле многу чести.

¹⁶ Покачени нивоа на пролактин во плазмата биле забележани кај 47,4% од адолесцентните пациенти.

Пријавување на несакани дејства

Несаканите реакции на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или електронски преку веб- страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Знаци и симптоми

Во многу чести симптоми на предозирање (со инциденца $> 10\%$) спаѓаат: тахикардија,



агитација/агресивност, дисартрија, разни екстрапирамидални симптоми и намалено ниво на свесност која се движи од седација до кома.

Други медицински значајни последици од предозирање вклучуваат делириум, конвулзија кома, можеен невролептичен малиген синдром, респираторна депресија, хипертензија или хипотензија, кардијални аритмии (<2% од случаите на предозирање) и кардиопулмонарен арест. При акутни предозирања со дози од 450 mg биле забележани фатални исходи, но исто така било забележано и преживување по акутно предозирање со приближно 2 g регорално администриран оланзапин.

Третман

Не постои специфичен антидот за оланзапин. Не се препорачува предизвикување на емега. Може да се преземат стандардните постапки за третман на предозирање (гастрична лаважа, администрација на активен јаглен). Било утврдено дека истовремената администрација на активен јаглен ја намалува пероралната биорасположивост на оланзапин за 50 до 60%.

Потребно е да се преземе симптоматски третман и следење на функцијата на виталните органи во согласност со клиничката слика, вклучувајќи и третман на хипотензија и циркулаторен колапс, како и поддршка на респираторната функција. Не употребувајте епинефрин, допамин или други симпатомиметици со бета-агонистичко дејство затоа што бета стимулацијата може да ја влоши хипотензијата. Кардиоваскуларниот мониторинг е неопходен за да се откријат можните аритмии. Внимателниот медицински надзор и следење треба да продолжат се додека пациентот не се чувствува подобро.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.2 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамика

Оланзапин е антипсихотичен лек, антиманичен лек и стабилизатор на расположението кој поседува широк фармаколошки профил со повеќе рецепторни системи.

Во предклиничките студии, оланзапин покажа низа рецепторни афинитети ($K_i < 100\text{pM}$) за серотонинските $5\text{HT}_{2A/2C}$, 5HT_3 , 5HT_6 ; допаминските D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; холинергични мускаринските рецептори M_1 - M_5 ; α_1 адренергичните и хистаминските H_1 рецептори. Бихејвиоралните студии со оланзапин кај животни покажаа 5HT , допамински и холинергичен антагонизам, конзистентен со рецепторниот профил. Оланзапин покажа поголем *in vitro* афинитет за серотонинските 5HT_2 отколку за допаминските D_2 рецептори и поголема 5HT_2 отколку D_2 активност *in vivo*. Електрофизиолошките студии покажаа дека оланзапин селективно го намалува отпуштањето на мезолимбичките (A_{10}) допаминергични неврони, додека има мало дејство врз стријаталните (A_9) патишта вклучени во моторната функција. Оланзапин го редуцира условниот одговор на избегнување, тест кој укажува на антипсихотичната активност, при дози помали од оние кои предизвикуваат каталепсија, кој што ефект укажува на моторните несакани дејства. За разлика од некои други антипсихотици, оланзапин го зголемува одговорот при "анксиолитичен" тест.

При Positron Emission Tomography (PET) студијата кај здрави волонтери со еднократна перорална доза (10 mg), оланзапин покажа повисока 5HT_2 рецепторна зафатеност во споредба со допаминскиот D_2 . Исто така, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) имиџинг студијата кај пациенти со шизофренија покажа дека пациентите кои одговараат на оланзапин имале пониска стријатална D_2 зафатеност во споредба со пациентите кои одговараат на некои други антипсихотици и рисперидон, која е компарабилна со оние кои одговараат на клозапин.



Клиничка ефикасност

Кај две од две плацебо и две од три компаративни контролирани клинички студии со повеќе од 2.900 пациенти со шизофренија со позитивни и негативни симптоми, оланзапин беше поврзан со статистички значајно поголемо подобрување на негативните, како и на позитивните симптоми.

При една мултинационална, двојно слепа, компаративна студија за шизофренија, шизо-афективни и слични нарушувања во која биле вклучени 1.481 пациент со различни степени на поврзани депресивни симптоми (почетен просек од 16.6 на Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), проспективната секундарна анализа од почетната до крајната промена на резултатот на расположението покажа статистички значајно подобрување ($p=0,001$) во полза на оланзапин (-6,0) наспроти халоперидол (-3.1).

Кај пациентите со манична или мешана епизода на биполарно растројство, оланзапин покажа супериорна ефикасност во однос на плацебо и валпроат семинатриум (дивалпроекс) во намалувањето на маничните симптоми во период од 3 недели. Исто така, оланзапин покажа и резултати на компарабилна ефикасност со халоперидол во однос на процентот на пациенти при симптоматската ремисија од манија и депресија на 6 и 12 недели. При една студија за истовремена терапија кај пациенти третиран со литиум или валпроат најмалку 2 недели, додавањето на оланзапин од 10 mg (истовремена терапија со литиум или валпроат) резултираше со поголема редукција на симптомите на манија во споредба со монотерапијата со литиум или валпроат по 6 недели.

При една 12 месечна студија за превенција на рекурентност кај пациенти со манични епизоди кај кои е постигната ремисија со оланзапин и потоа биле рандомизирани на оланзапин или плацебо, оланзапин покажа статистички значајна супериорност во однос на плацебо на примарната мерна точка за биполарна рекурентност. Исто така, оланзапин покажа статистички значајна предност во однос на плацебо во однос на превенирање на рекурентата на манијата или на рекурентата на депресијата.

При една друга 12 месечна студија за превенција на рекурентца кај пациенти со манични епизоди кај кои е постигната ремисија со комбинацијата од оланзапин и литиум и потоа биле рандомизирани на оланзапин или литиум како монотерапија, било утврдено дека оланзапинот статистички не е инфериорен во однос на литиумот на примарната мерна точка за биполарна рекурентност (оланзапин 30,0%, литиум 38,3%; $p=0,055$).

При една 18 месечна студија за истовремена терапија кај пациенти со манична или мешана епизода стабилизирани со оланзапин заедно со стабилизатор на расположението (литоум или валпроат), долготрајната истовремена терапија со оланзапин и литиум или валпроат не беше статистички значајно посупериорна во однос на монотерапијата со литиум или валпроат во одложувањето на биполарната рекурентност, дефинирано во согласност со синдромските (дијагностички) критериуми.

Педијатриска популација

Податоците за контрола на ефикасноста кај адолесцентите (на возраст од 13 до 17 години) е ограничено на студии за краткотрајна ефикасност при шизофренија (6 недели) и при манија поврзана со биполарно растројство тип I (3 недели), вклучувајќи помалку од 200 адолесценти. Оланзапин бил употребуван како флексибилна доза почнувајќи со 2,5 mg па се до 20 mg/дневно. За време на терапијата со оланзапин, адолесцентите добија значајно поголемо зголемување на телесната тежина во споредба со возрасните. Магнитудата на промените на нивоата на вкупниот холестерол на гладно, LDL холестеролот, триглицеридите и пролактинот (погледнете во точките 4.4 и 4.8) била поголема кај адолесцентите отколку кај возрасните. Нема контролирани податоци за одржување на дејството и за долготрајната безбедност (погледнете во точките 4.4 и 4.8). Податоците за долготрајната безбедност се ограничени на open-label и неконтролирани податоци.

5.2 Фармакокинетика



Апсорпција

Оланзапин добро се апсорбира по перорална администрација достигнувајќи максимални концентрации во плазмата за 5 до 8 часа. Храната не влијае врз апсорпцијата. Не е утврдена апсолутната перорална биорасположивост при интравенска администрација.

Дистрибуција

Врзувањето на оланзапин за плазматските протеини изнесува приближно 93% во концентрациски опсег од приближно 7 до приближно 1000 ng/ml. Оланзапинот во најголема мера се врзува за албумин и α_1 -киселина-гликопротеин.

Биотрансформација

Оланзапин се метаболизира во црниот дроб по пат на конјугативни и оксидативни патишта. Главен циркулирачки метаболит е 10-N-глукуронид кој не ја минува крвно-мозочната бариера. Цитохромите P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 придонесуваат за формирањето на N-десметил и 2-хидроксиметил метаболити од кои и двата поседуваат значајно помала фармаколошка активност *in vivo* во споредба со оланзапинот при студиите кај животни. Предоминантната фармаколошка активност потекнува од почетната молекула, оланзапинот.

Елиминација

По перорална администрација, просечниот полу-живот на елиминација на оланзапин кај здрави волонтери варира во зависност од возраста и полот.

Кај здрави постари волонтери (65 години и постари) наспроти помладите волонтери, просечниот полу-живот на елиминација бил продолжен (51,8 наспроти 33,8 ч) и клиренсот бил намален (17,5 наспроти 18,2 l/ч). Фармакокинетската варијабилност забележана кај постарите лица е во опсег како и кај помладите. Кај 44 пациенти со шизофренија на возраст од 65 години, дозите од 5 до 20 mg/дневно не биле поврзани со некаков карактеристичен профил на несакани дејства.

Кај жените наспроти мажите, просечниот полу-живот на елиминација бил донекаде продолжен (36,7 наспроти 32,3 ч) и клиренсот бил намален (18,9 наспроти 27,3 l/ч). Сепак, оланзапин (5-20 mg) покажа компарабилен безбедносен профил кај женските (n=467) како и кај машките пациенти (n=869).

Ренални нарушувања

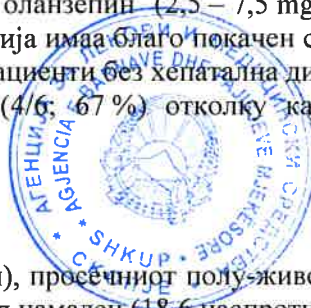
Кај пациентите со ренални нарушувања (креатинин клиренс < 10 ml/min) наспроти здравите волонтери, не била утврдена значајна разлика во просечниот полу-живот на елиминација (37,7 наспроти 32,4 ч) или клиренсот (21,2 наспроти 25,0 l/ч). Една "mass balance" студија покажа дека околу 57% од оланзапинот обележан со радиоизотопи бил пронајден во урината, главно во облик на метаболити.

Хепатално нарушување

Една мала студија за дејството на нарушена хепатална функција кај 6 пациенти со клинички значајна (Childs Pugh Класификација A (n = 5) и B (n = 1)) цироза, покажа мало дејство на фармакокинетиката на перорално администриран оланзапин (2,5 – 7,5 mg единечна доза): Пациентите со блага до умерена хепатална дисфункција имаа благо покачен системски клиренс и побрз полу-живот на елиминација во споредба со пациенти без хепатална дисфункција (n = 3). Кај пациентите со цироза повеќето беа пушачи (4/6; 67%) отколку кај пациентите без хепатална дисфункција (0/3; 0%).

Пушачи

Кај непушачите во однос на пушачите (мажи и жени), просечниот полу-живот на елиминација бил продолжен (38,6 наспроти 30,4 ч) и клиренсот бил намален (18,6 наспроти 27,7 l/ч).



Плазма клиренсот на оланзапин е понизок кај постарите во споредба со помладите лица, кај жените наспроти мажите и кај непушачите наспроти пушачите. Сепак, значајноста на влијанието на возраста, полот или пушењето врз клиренсот и полу-животот на оланзапинот е мала во споредба со севкупната варијабилност помеѓу индивидуите.

При една студија со луѓе од белата раса, Јапонци и Кинези, не беа утврдени разлики во фармакокинетските параметри помеѓу овие три популации.

Педијатриска популација

Адолесценти (на возраст од 13 до 17 години): Фармакокинетиката на оланзапин е слична помеѓу адолесцентите и возрасните. При клиничките студии, просечната изложеност на оланзапин беше за приближно 27% повисока кај адолесцентите. Демографските разлики помеѓу адолесцентите и возрасните вклучуваат пониска просечна телесна тежина и помал дел од адолесцентите биле пушачи. Ваквите фактори можно е да придонесуваат за повисоката просечна изложеност забележана кај адолесцентите.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Акутна токсичност (еднократна доза)

Знаците на перорална токсичност кај глодарите беа карактеристични за силни невролептични состојби: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулзии, саливација и намалена телесна тежина. Просечните смртоносни дози биле приближно 210 mg/kg (глевци) и 175 mg/kg (стаорци). Кучињата поднесувале еднократни перорални дози до 100 mg/kg без да настане смрт. Клиничките знаци вклучувале седација, атаксија, тремор, забрзан срцев ритам, отежната респирација, миоза и анорексија. Кај мајмуните, еднократните перорални дози до 100 mg/kg резултирале со колабирање, а при повисоки дози со полусвесност.

Токсичност при повеќекратно дозирање

При студиите во времетраење до 3 месеци кај глевци и до една година кај стаорци и кучиња, најглавни дејства биле депресија на ЦНС, антихолинергични дејства и периферни хематолошки нарушувања. Била развиена толеранција на депресијата на ЦНС. При високи дози биле намалени параметрите на растот. Реверзибилните дејства како последица на покачениот пролактин кај стаорците вклучија намалена тежина на јајниците и матката и морфолошки промени на вагиналниот епител и мамарната жлезда.

Хематолошка токсичност: Дејствата врз хематолошките параметри биле забележани кај сите видови на животни, вклучувајќи и дозно зависни намалувања на леукоцитите кај глевците и неспецифични намалувања на леукоцитите кај стаорците. Сепак, не биле пронајдени докази за цитотоксичност на коскената срж. Реверзибилна неутропенија, тромбоцитопенија или анемија била развиена кај неколку кучиња третирани со 8 или 10 mg/kg/дневно (вкупна изложеност на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пати поголема од онаа кај еден маж на кого му е дадена доза од 12 mg). Кај цитопеничните кучиња не биле утврдени несакани дејства врз прогениторните и пролиферативните клетки во коскената срж.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин нема тератогени дејства. Седацијата имала влијание врз способноста за парење кај мажјаките стаорци. Циклусите на парење биле засегнати при дози од 1.1 mg/kg (3 пати повеќе од максималната доза кај луѓето), а репродуктивните параметри кај стаорците биле засегнати при доза од 3 mg/kg (9 пати повеќе од максималната доза кај луѓето). Кај младајчињата на стаорците на кои им бил даван оланзапин, било забележано одложување на феталниот развој и минливи намалувања на нивото на активност на младајчето.

Мутагеност

Утврдено е дека оланзапин нема мутагено ниту кластогено дејство со широк опсег на стандардни тестови кои вклучиле тестови на бактериска мутација и *in vitro* и *in vivo* тестови на



цидачи.

Канцерогеност

Врз основа на резултатите од студиите кај глумци и стаорци, било заклучено дека оланзапин нема канцерогено дејство.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експииенси

лактоза монохидрат
целулоза во прав
елатиниран пченкарен скроб
пченкарен скроб
безводна колоидна силика
магнезиум стеарат.

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага и светлина.
За овој лек не се потребни посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Блистер (ОРА/АI/PVC, АI-фолија): 28 таблети во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-804/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

28.10.2005/04.05.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2022

