

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 2,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg olanzapin filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 63,17 mg laktóz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kerek, fehér, mindkét oldalán domború, filmbevonattal ellátott tabletták, az egyik oldalán 'APO' a másik oldalán '2.5', felette 'OLA' jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

Az olanzapin schizophrenia kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akik a kezdeti terápiára jól reagáltak, az olanzapin a klinikai javulás fenntartásában is hatékonynak bizonyult a fenntartó kezelés alatt.

Az olanzapin közepes fokú, illetve súlyos mániás epizód kezelésére javallt.

Az olanzapin a visszaesés megelőzésére is javallt azoknál a bipoláris zavarban szenvedő betegeknél, akik a mániás epizód során reagáltak az olanzapinkezelésre (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

Schizophrenia: Az olanzapin ajánlott kezdő dózisa 10 mg/nap.

Mániás epizód: kezdő dózis monoterápiában 15 mg/nap egyszeri adagban, vagy kombinált terápiában 10 mg/nap (lásd 5.1 pont).

A visszaesés megelőzése bipoláris zavarban: Az ajánlott kezdő dózis 10 mg/nap. Azoknál a betegeknél, akik a mániás epizód kezelésére olanzapint kapnak, a visszaesés megelőzésére ugyanekkora dózissal a terápia folytatása javasolt. Ha egy újabb mániás, kevert vagy depresszív epizód lép fel, az olanzapin-kezelést folytatni kell (a dózis megfelelő kiválasztásával), a hangulati tüneteknek klinikailag megfelelő kiegészítő terápiával, ha klinikailag indokolt.

Schizophrenia, mániás epizód és a bipoláris zavar kiújulásának megelőzésének kezelése során a napi adagot az egyéni klinikai kép alapján lehet módosítani az 520 mg/nap dózistartományban. Az ajánlott kezdő dózisonál nagyobb adagot csak a klinikai állapot megfelelő újraértékelése után tanácsos adni és rendszerint legalább 24 órás időközönként történjen.

Az olanzapin étkezéstől függetlenül szedhető, mivel a táplálék nem befolyásolja a felszívódását. A kezelés befejezésekor megfontolandó az adagok fokozatos csökkentése.

Speciális populációk

Idős ek

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg/nap) általában nem szükséges, azonban 65 éves és idősebb betegek esetében mérlegelendő, ha klinikai tényezők indokolják (lásd 4.4 pont).

Vese és/vagy májkárosodás

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg) alkalmazása mérlegelendő ilyen betegeknél. Közepes fokú májelégtelenség (cirrhosis, ChildPugh stádium A vagy B) eseteiben a kezdő dózis 5 mg legyen, amit csak kellő elővigyázatossággal ajánlott emelni.

Dohányzók

A kezdő dózist és a dózistartományt nem indokolt rutinszerűen módosítani a nemdohányzók esetén a dohányzókhoz képest. A dohányzás fokozhatja az olanzapin metabolizmusát. Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség esetén megfontolható az olanzapin adagjának emelése (lásd 4.5 pont).

Amennyiben egyszerre több tényező is jelen van, ami a metabolizmust lassíthatja (női nem, idős kor, nemdohányzás), alacsonyabb kezdő adagot tanácsos választani, és ezen betegeknél a dózis emelése (amennyiben szükséges), óvatosságot igényel.

(Lásd 4.5 és 5.2 pont)

Gyermekek

Az olanzapin nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt. Serdülő betegek bevonásával történt rövid ideig tartó vizsgálatokban nagyobb mértékű testtömeg-növekedést, lipidszint- és prolaktinszint-változásokat jelentettek, mint a felnőtt betegek vizsgálataiban (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Zárt zugú glaucoma ismert kockázata.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az antipszichotikus kezelés során a beteg klinikai állapotának javulása több naptól néhány hétig tarthat. Ezen időszak alatt a beteget szorosan ellenőrizni kell.

Demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarok

Az olanzapin alkalmazása a mortalitás növekedése, valamint a cerebrovascularis katasztrófa kockázata miatt demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarokban szenvedő betegeknél nem javasolt. A demenciával kapcsolatos pszichózisban és/vagy viselkedési zavarban szenvedő idős betegek (átlagos életkor 78 év) placebokontrollos (6-12 hét időtartamú) klinikai vizsgálataiban az olanzapinnal kezelt betegek halálozásának incidenciája kétszer magasabb volt a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben: 3,5% vs. 1,5%). A halálozás magasabb incidenciája nem függött össze az olanzapin adagjával (az átlagos napi adag 4,4 mg) vagy a kezelés időtartamával. Azok a kockázati tényezők, amelyek ebben a betegpopulációban hajlamosíthatnak a mortalitás növekedésére, a következők: >65 év feletti életkor, dysphagia, sedatio, alultápláltság és dehidráció, tüdőbetegségek (pl. pneumonia aspirációval vagy anélkül) vagy benzodiazepinek egyidejű használata. Azonban az olanzapinnal kezelt betegek halálozási incidenciája ezektől a kockázati tényezőktől függetlenül magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeké.

Ugyanezen klinikai vizsgálatok során cerebrovascularis nemkívánatos eseményeket jelentettek (pl. stroke, transiens ischaemiás attack), melyek között halálos kimenetűek is voltak. Az olanzapinnal kezelt betegeknél a cerebrovascularis nemkívánatos események incidenciája háromszor magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben: 1,3% vs 0,4%). Minden, olanzapinnal és

placebóval kezelt betegnél, akinél cerebrovascularis esemény jelentkezett, voltak előzetesen fennálló kockázati tényezők. A >75 év feletti életkor és a vascularis/kevert demencia – az olanzapinkezelés tekintetében – a cerebrovascularis nemkívánatos események szempontjából kockázati tényezőknek bizonyultak. Az olanzapin hatásossága nem volt bizonyított ezekben a vizsgálatokban.

Parkinson-kór

Parkinson-kóros betegeknek a dopaminagonista kiváltotta pszichózis kezelésére az olanzapin alkalmazása nem javasolt. A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran jelezték a Parkinson-kór tünetegyüttesének és a hallucinációknak a romlását, gyakrabban, mint placebokezelés mellett (lásd 4.8 pont), és a pszichotikus tünetek kezelésében az olanzapin nem volt hatékonyabb a placebónál. Ezekben a vizsgálatokban kezdeti követelmény volt, hogy a betegek állapota a Parkinson elleni (dopaminagonista) gyógyszerek legalacsonyabb hatékony adagja mellett stabil legyen, és az egész vizsgálat során ugyanazokat a Parkinson elleni gyógyszereket és adagolásokat kapják. Az olanzapinkezelést napi 2,5 mg-os adaggal kezdték és a vizsgáló megítélése alapján legfeljebb napi 15 mg-os adagig titrálták.

Neurolepticus malignus syndroma (NMS)

Az NMS egy potenciálisan életveszélyes állapot, melyet a neuroleptikumok alkalmazásával kapcsolatban írtak le. NMS előfordulását ritkán olanzapinkezelés kapcsán is jelentettek. Az NMS klinikai jelei: hyperpyrexia, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot és a vegetatív instabilitás jelei (szabálytalan pulzus vagy ingadozó vérnyomás, tachycardia, verejtékezés és cardialis dysrhythmia). A további jelek közé tartozhat az emelkedett kreatinfoszfokináz szint, a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. NMSra jellemző jelek és tünetek észlelésekor, illetve ismeretlen eredetű, az NMS klinikai megnyilvánulásai nélkül fennálló magas láz esetén minden neuroleptikumnak, köztük az olanzapinnak az adagolását is fel kell függeszteni.

Hyperglykaemia és diabetes

Nem gyakran beszámoltak hyperglykaemiáról és/vagy diabetes kialakulásáról vagy exacerbációjáról, amely esetenként ketoacidosisal vagy kómával szövődött és néhány esetben halállal végződött (lásd 4.8 pont). Néhányszor beszámoltak ezt megelőző testsúlynövekedésről, ami hajlamosító tényező lehet.

Megfelelő klinikai ellenőrzés ajánlott az antipszichotikumokra vonatkozó irányelvek szerint, pl. a vércukorszint mérése a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően évente. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel (beleértve az Olanzapin Apotexet) kezelt betegeknek figyelni kell a hyperglykaemia okozta panaszokat és tüneteket (mint a polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), és a diabeteses betegeket, illetve a diabetes kockázati tényezőivel rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, hogy vércukorszint szabályozásuk nem rosszabbodott. Rendszeresen ellenőrizni kell a testtömeget, pl. a kezelés megkezdése előtt, 4, 8 és 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően negyedévente.

Lipidszintek változásai

Placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a lipidszintek nemkívánatos változásait észlelték az olanzapinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A lipidszintek változásait klinikailag megfelelő módon kell kezelni, különösen a dyslipidaemiás betegeknél és a lipidanyagcsere-zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel kezelt betegeknél (beleértve az Olanzapin Apotexet) az antipszichotikumokra vonatkozó irányelveknek megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a lipidszinteket, pl. a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően 5 évente.

Antikolinerg hatás

Míg az olanzapin *in vitro* antikolinerg hatást mutatott, a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok szerint az ezzel összefüggő események incidenciája alacsony volt. Mindazonáltal, mivel kísérőbetegségekben szenvedő betegek olanzapinkezelésével kapcsolatban kevés a klinikai tapasztalat, ezért óvatosság szükséges prostata hypertrophiában, paralytikus ileusban és hasonló állapotokban.

Májműködés

Gyakran megfigyelték a hepatikus aminosztransferázok, ALT, AST átmeneti, tünetmentes megemelkedését, különösen a kezelés kezdetén.

Az olyan betegeknél, akiknél az ALT és/vagy az AST emelkedett, akiknél a májkárosodás okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, akiknél a máj korlátozott funkcionális rezervkapacitásával járó állapot áll fenn, és az olyan betegeknél, akiket potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel kezeltek, elővigyázatosság szükséges és kontrollvizsgálat elvégzéséről kell gondoskodni. Amennyiben hepatitis igazolható (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást), az olanzapinkezelést abba kell hagyni.

Neutropenia

Elővigyázatosság szükséges a következő esetekben: bármely okból kialakult leukopenia és/vagy neutropenia, ismerten neutropeniát okozó gyógyszeres kezelés, gyógyszer által kiváltott csontvelődepresszió/toxicitás a kórelőzményben, társbetegség által kiváltott csontvelődepresszió, sugár vagy kemoterápia, hypereosinophiliával járó vagy myeloproliferatív kórképek. Olanzapin és valproát együttes alkalmazásakor gyakran írtak le neutropeniát (lásd 4.8 pont).

A kezelés abbahagyása

Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően ritkán ($\geq 0,01\%$ és $< 0,1\%$) a következő akut tünetekről számoltak be: verejtékezés, álmatlanság, tremor, nyugtalanság, hányinger vagy hányás.

QT szakasz

Klinikai vizsgálatokban jelentős QTc megnyúlás (Fridericia szerinti QT korrekció [QTcF] ≥ 500 millisecondum [msec] bármikor a vizsgálat során, azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor a QTcF < 500 msec volt) nem gyakran ($0,1\%$) fordult elő az olanzapinnal kezelt betegeknél, és a társuló cardialis eseményekben nem volt szignifikáns eltérés a placebocsoportéhoz képest. Azonban kellő körültekintés szükséges, ha az olanzapint egyéb QTc-megnyúlást okozó gyógyszerrel adják együtt, különösen idős korban, valamint veleszületett hosszú QT-szindrómás betegeknél, pangásos szívelégtelenségben, szívizom hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában.

Thromboembolisatio

Az olanzapinkezelés és a vénás thromboembolisatio (VTE) időbeni összefüggéséről nem gyakran ($\geq 0,1\%$ és $< 1\%$) beszámoltak. A vénás thromboembolisatio és az olanzapinkezelés között oki összefüggést nem állapítottak meg. Mindazonáltal, mivel a schizophreniában szenvedő betegeknél gyakran észlelhetők a vénás thromboembolisatio szerzett kockázati tényezői, a vénás thromboembolisatio minden lehetséges rizikófaktorát (pl. a betegek immobilizációját) azonosítani kell, és preventív lépéseket kell tenni.

Általános központi idegrendszeri hatás

Az olanzapin központi idegrendszeri hatásai miatt a centrálisan ható egyéb gyógyszerekkel és alkohollal való együttes adásakor óvatosság szükséges. Az olanzapin *in vitro* mutatott dopaminantagonista hatása miatt antagonizálhatja a direkt vagy indirekt dopaminagonisták hatását.

Görcsrohamok

Olanzapint csak kellő körültekintéssel szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsroham vagy a görcsküszöböt csökkentő tényezők szerepelnek. Olanzapinnal kezelt betegeknél nem gyakran leírták görcsrohamok előfordulását. A legtöbb ilyen esetben szerepelt az anamnézisben görcsroham vagy annak rizikófaktorai.

Tardív dyskinesia

Az egy évig vagy ennél rövidebb ideig tartó összehasonlító vizsgálatokban olanzapin esetében a kezelés során kialakuló dyskinesia incidenciája statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindazonáltal, hosszan tartó expozíció során a tardív dyskinesia kialakulásának kockázata növekszik, ezért a tardív dyskinesia jeleinek vagy tüneteinek észlelése esetén mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését vagy a kezelés abbahagyását. A terápia megszüntetése után ezek a tünetek átmenetileg súlyosbodhatnak, vagy éppenséggel csak utána jelentkezhetnek.

Orthostaticus hypotonia

Orthostaticus hypotoniát észleltek ritkán idős betegeknél az olanzapinnal végzett klinikai vizsgálatok során. 65 éves kor feletti betegeknél a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt.

Hirtelen szívhalál

Az olanzapin forgalomba hozatalát követő jelentésekben hirtelen haláleseteket írtak le az olanzapint alkalmazó betegeknél. Egy retrospektív obszervációs kohorsz vizsgálatban az olanzapinnal kezelt betegeknél megközelítőleg kétszeres volt a feltételezett hirtelen szívhalál kockázata azokhoz a betegekhez képest, akik nem szedtek antipszichotikumokat. A vizsgálatban az olanzapin kockázata hasonló volt egy összesített elemzésben szereplő, atípusos antipszichotikumok kockázatához.

Gyermekek

Az olanzapin alkalmazása nem javallt gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél. 1317 éves betegeket bevonó vizsgálatok során többféle mellékhatást jelentettek, beleértve a házást, változásokat a metabolikus paraméterekben és a prolaktinszintek emelkedéseit (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Laktóz

Az Olanzapin Apotex filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az olanzapin hatását befolyásoló potenciális interakciók

Az olanzapin a CYP1A2n keresztül metabolizálódik, ezért olyan vegyületek, melyek kifejezetten ezt az izoenzimet indukálják vagy gátolják, befolyásolhatják az olanzapin farmakokinetikáját.

CYP1A2 indukció

Dohányzás, valamint karbamazepinkezelés fokozhatja az olanzapin metabolizmusát, ami csökkent olanzapinkoncentrációhoz vezethet. Csak enyhe, illetve közepes mértékű olanzapin clearance növekedést észleltek. Ennek klinikai következményei valószínűleg nem jelentősek, de javasolt a klinikai monitorozás, és szükség esetén megfontolandó az olanzapin adag emelése (lásd 4.2 pont).

CYP1A2 gátlás

A fluvoxamin, ami specifikus CYP1A2 inhibitor, szignifikánsan gátolja az olanzapin metabolizmusát. Fluvoxamin alkalmazását követően az olanzapin C_{max} értéke nemdohányzó nőknél átlagosan 54%-kal, dohányzó férfiaknál 77%-kal nőtt. Az olanzapin AUC értékének átlagos növekedése sorrendben 52%, ill. 108% volt. Fluvoxamint vagy bármely más CYP1A2 aktivitást gátló szert, pl. ciprofloxacint szedő betegeknél megfontolandó az alacsonyabb kezdő olanzapin dózis alkalmazása. Amennyiben CYP1A2 inhibitor kezelést kezdenek a betegnél, mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését.

Csökkent biohasznosulás

Az aktív szén 50-60%-kal csökkenti a per os alkalmazott olanzapin biohasznosulását, ezért az olanzapin bevetele előtt vagy után legalább 2 órával kell alkalmazni.

A CYP2D6 inhibitor hatású fluoxetin, valamint savközbősítők (alumínium, magnézium) vagy cimetidin egyszeri adagja nem befolyásolták jelentősen az olanzapin farmakokinetikáját.

Az olanzapin lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre

Az olanzapin antagonizálhatja a direkt és indirekt dopaminagonisták hatását.

Az olanzapin *in vitro* nem gátolja a fő CYP450 izoenzimeket (pl. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Így különösebb interakció nem várható, amit az *in vivo* vizsgálatok is igazoltak, melyek során az olanzapin nem befolyásolja a triciklikus antidepresszánsok (melyek főként a CYP2D6on keresztül

metabolizálódnak), a warfarin (CYP2C9), a teofillin (CYP1A2) és a diazepam (CYP3A4 és 2C19) metabolizmusát.

Az olanzapin lítiummal vagy biperidennel való együttadás esetén nem írtak le interakciót.

A valproát plazmaszintjének monitorozásakor észlelt adatok nem utalnak arra, hogy egyidejű olanzapinkezelés bevezetése után a valproát adagját módosítani kellene.

Általános központi idegrendszeri hatás

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik alkoholt fogyasztanak vagy olyan gyógyszereket kapnak, melyek a központi idegrendszer depresszióját válthatják ki.

Demenciában szenvedő Parkinson-kóros betegeknél az olanzapin egyidejű alkalmazása Parkinson-kór elleni gyógyszerekkel nem javasolt (lásd 4.4 pont).

QTc szakasz

Óvatosság szükséges, ha az olanzapint olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél nem végeztek célzott és megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokat. Amennyiben az olanzapinnal kezelt beteg a terápia ideje alatt terhes lesz vagy terhességet tervez, értesítse kezelőorvosát. Mindazonáltal, mivel a humán tapasztalat korlátozott, terhesség alatt az olanzapin csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny indokolja a magzat lehetséges kockázatát.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve az olanzapint) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, izomtónus fokozódás, izomtónus csökkenés, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Szoptatás

Egészséges szoptató nőknél végzett klinikai vizsgálatban az olanzapin kiválasztódott az anyatejbe. A becslések szerint a csecsemők átlagos expozíciója (mg/kg) steady state állapotban az anya olanzapin adagjának (mg/kg) 1,8%-a volt. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne szoptassák a csecsemőt, ha olanzapint szednek.

Termékenység

A termékenységre gyakorolt hatások nem ismertek (lásd 5.3 pontban a preklinikai információt).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynél a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az olanzapin aluszékonyságot és szédülést okozhat, ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetés és a veszélyes gépek kezelésének kockázatára.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

A klinikai vizsgálatok során az olanzapin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt leggyakoribb (a betegek $\geq 1\%$ -ánál észlelt) mellékhatás az aluszékonyság, súlygyarapodás, eosinophilia, prolaktin, koleszterin, vércukor és trigliceridszintek emelkedése (lásd 4.4 pont), glucosuria, étvágyfokozódás, szédülés, akathisia, parkinsonismus, leukopenia, neutropenia (lásd 4.4 pont), dyskinesia, orthostaticus hypotonia, antikolinerg hatások, a hepatikus aminoszterferázok átmeneti, tünetmentes emelkedése

(lásd 4.4 pont), kiütés, gyengeség, fáradtság, láz, arthralgia, emelkedett alkalikus foszfatázszint, magas gamma-glutamiltranszferázszint, magas húgysavszint, magas kreatinin-foszfokinázszint és oedema volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat a spontán jelentésekből származó és a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat és laboratóriumi vizsgálati eredményeit sorolja fel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
	Eosinophilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Thrombocytopenia ¹¹	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
		Túlérzékenység ¹¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Testtömeg-növekedés ¹	Koleszterinszint emelkedése ^{2,3} Vércukorszintek emelkedése ⁴ Trigliceridszint emelkedése ^{2,5} Glucosuria Étvágyfokozódás	Diabetes kialakulása vagy exacerbációja, esetenként ketoacidosis vagy kómával szövődve, beleértve néhány halállal végződő esetet (lásd 4.4 pont) ¹¹	Hypothermia ¹²	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Aluszékonyság	Szédülés Akathisia ⁶ Parkinsonizmus ⁶ Dyskinesia ⁶	Görcsrohamok, amelyek kapcsán a legtöbb esetben az anamnézisben szereplő görcsrohamról vagy a görcsrohamok kockázati tényezőiről számoltak be ¹¹ Dystonia (beleértve az oculogyriát is) ¹¹ Tardiv dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysarthria Dadogás ¹¹ Nyugtalan láb szindróma ¹¹	Neuroleptikus malignus szindróma (lásd 4.4 pont) ¹² A kezelés leállítását követő tünetek ^{7, 12}	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
		Bradycardia QT _c -megnyúlás (lásd 4.4 pont)	Kamrai tachycardia/fibrilláció, hirtelen bekövetkező halál (lásd 4.4 pont) ¹¹	
Érbetegségek és tünetek				
Orthostatikus		Thromboembolia		

hypotonia ¹⁰		(beleértve a pulmonalis emboliát és mélyvénás thrombosit is) (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
		Orrvérzés ⁹		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	Enyhe, átmeneti antikolinerg hatások beleértve a székrekedést és szájszárazságot	Hasi distensio ⁹ Fokozott nyáleválasztás ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
	Hepatikus aminoszferázok (ALT, AST) aktivitásának átmeneti, tünetmentes emelkedése, leginkább a kezelés elején (lásd 4.4 pont)		Hepatitis (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást) ¹¹	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
	Kiütés	Fényérzékenységi reakció Hajhullás		Eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
	Arthralgia ⁹		Rhabdomyolysis ¹¹	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
		Vizelet inkontinencia Vizeletretenció Nehezebben induló vizeletürítés ¹¹		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				
				Újszülöttkori gyógyszermegvonási szindróma (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
	Erectilis dysfunctio férfiaknál Csökkent libidó-férfiaknál és nőknél	Amenorrhoea Emlők megnagyobbodása Galactorrhoea nőknél Gynaecomastia/emlők megnagyobbodása férfiaknál	Priapismus ¹²	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	Gyengeség, Fáradtság			

	Oedema Láz ¹⁰			
--	-----------------------------	--	--	--

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Emelkedett prolaktinszintek ⁸	Alkalikus foszfatáz emelkedése ¹⁰ Magas kreatin-foszfokinázszint ¹¹ Magas gamma-glutamiltranszferáz-szint ¹⁰ Magas húgysavszint ¹⁰	Összbilirubinszint emelkedése		

¹ Klinikailag jelentős súlygyarapodást figyeltek meg minden kiindulási testtömeg index (BMI) kategóriában. Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 47 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (22,2%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (4,2%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (0,8%) volt. Hosszútávú (legalább 48 hetes) expozíció esetén nagyon gyakori volt a betegek expozíciót megelőző testtömegének $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ és $\geq 25\%$ os növekedése (64,4%, 31,7% illetve 12,3%).

² Az éhomi lipidértékek (összkoleszterin, LDLkoleszterin és trigliceridek) átlagos emelkedése nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél az olanzapin expozíciót megelőzően nem volt a lipid anyagcsere zavarára utaló lelet.

³ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,17$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 6,2$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 5,17 < 6,2$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 6,2$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,56$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek (≥ 7 mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi vércukorszint ($\geq 5,56 < 7$ mmol/l) magas szintre emelkedése (≥ 7 mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,69$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 2,26$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,69$ mmol/l $< 2,26$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 2,26$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁶ A klinikai vizsgálatok során a parkinsonismus és dystonia incidenciája szám szerint magasabb volt az olanzapinnal kezelt betegek körében, mint a placebocsoportban, azonban statisztikailag nem volt szignifikáns különbség. Az olanzapinnal kezelt betegekben ritkábban fordult elő parkinsonismus, akathisia és dystonia, mint a haloperidol titrált dózisaival kezeltéknél. Mivel az előzetesen fennálló individuális akut és tardiv extrapyramidális mozgászavarokról nem áll rendelkezésre részletes információ, e pillanatban még nem jelenthető ki, hogy az olanzapin kisebb mértékben okoz tardiv dyskinesiat és/vagy más tardiv extrapyramidális tüneteket.

⁷ Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően jelentettek akut tüneteket, mint pl. verejtékezést, álmatlanságot, tremort, nyugtalanságot, hányingert és hányást.

⁸ A legfeljebb 12 hétig tartó klinikai vizsgálatok során a vizsgálat megkezdésekor normál prolaktinszintű, olanzapinnal kezelt betegek megközelítőleg 30%-ánál haladták meg a prolaktinplazmakoncentrációk a normálérték felső határát. Ezeknek a betegeknél a többségénél az emelkedés általában enyhe volt, és a normálérték felső határának kétszerese alatt maradt.

⁹ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatás.

¹⁰ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban mért eredmények értékelése alapján.

¹¹ A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával meghatározott gyakorisággal jelentettek.

¹² A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával, a 95%-os konfidencia intervallum felső határértékénél becsült gyakorisággal jelentettek.

Hosszú távú expozíció (legalább 48 hét)

Az idő múlásával nőtt azon betegek aránya, akiknél a testtömegben, glükózértékben, teljes LDL/HDLkoleszterin értékben vagy a trigliceridértékekben kedvezőtlen, klinikailag szignifikáns változások léptek fel. Azoknál a felnőtt betegeknek, akik kezelése 912 hónapig tartott, az átlagos vércukorszint emelkedés mértéke kb. 46 hónap után lelassult.

További információk speciális populációkról

Demenciában szenvedő idős betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során az olanzapinkezelés a halálozás magasabb incidenciájával és cerebrovasculáris mellékhatásokkal társult a placebohoz képest (lásd 4.4 pont).

Ebben a betegcsoportban az olanzapin használatával kapcsolatos nagyon gyakori mellékhatások a járászavar és az elesések voltak. Gyakran figyeltek meg tüdőgyulladást, testhőmérséklet emelkedést, levertséget, erythemát, vizuális hallucinációkat és vizelet inkontinenciát.

Parkinson betegséggel összefüggő, gyógyszer(dopamin agonista) indukálta pszichózisban szenvedő betegek klinikai vizsgálata során, a parkinsonos tünetegyüttes és a hallucinációk súlyosbodását figyelték meg nagyon gyakran és sűrűbben, mint placebo esetében.

Egy, a bipoláris mániában szenvedő betegek bevonásával készült klinikai vizsgálat során valproát és olanzapin együttes alkalmazása esetén a neutropenia incidenciája 4,1% volt, amit elősegíthetett a valproát magas vérszintje. Olanzapin és lítium vagy valproát együttes adásakor gyakrabban ($\geq 10\%$) fordult elő tremor, szájszárazság, étvágyfokozódás és súlygyarapodás. Gyakran jeleztek beszédzavart is. Olanzapin és lítium vagy divalproex együttes adásakor az akut (legfeljebb 6 hétig tartó) kezelés alatt a betegek 17,4%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése. Hosszú távú (legfeljebb 12 hónapig tartó) olanzapinkezelés során, amikor a bipoláris zavarban szenvedő betegek visszaesésének megakadályozása volt a cél, a betegek 39,9%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése.

Gyermekek

Az olanzapin nem javallt gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők kezelésére. Bár nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, melyek a serdülőket felnőttekkel hasonlították volna össze, a serdülők bevonásával végzett vizsgálatok adatait összehasonlították a felnőtt vizsgálatok adataival.

A következő táblázat azokat a mellékhatásokat foglalja össze, melyeket gyakrabban jelentettek serdülő (13-17 éves) betegeknek, mint felnőtteknek, illetve azokat a mellékhatásokat, melyeket csak serdülő betegek bevonásával végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során azonosítottak. Klinikailag jelentős súlygyarapodás ($\geq 7\%$) előfordulása gyakoribbnak tűnik a serdülő populációban a hasonló expozíciónak kitett felnőttekhez képest. A testtömeg gyarapodás nagysága és azon serdülő betegek aránya, akiknél klinikailag szignifikáns testtömeg gyarapodás lépett fel, nagyobb volt hosszútávú expozíció (legalább 24 hét) esetén, mint a rövid távú kezelésnél.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Súlygyarapodás ¹³ , emelkedett trigliceridszintek ¹⁴ , étvágyfokozódás. <i>Gyakori:</i> Emelkedett koleszterin szintek ¹⁵
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Sedatio (beleértve a hypersomniát, levertséget, aluszékonyságot).
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori:</i> Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Emelkedett hepatikus aminosztransferázaktivitás (ALT/AST; lásd 4.4 pont)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei <i>Nagyon gyakori:</i> Összbilirubinszint csökkenése, emelkedett GGtaktivitás, emelkedett prolaktinszintek ¹⁶ .

¹³ Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 22 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (40,6%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (7,1%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (2,5%) volt. Hosszútávú (legalább 24 hetes) expozíció esetén a betegek 89,4%-ánál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ -kal, 55,3%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 15\%$ -kal és 29,1%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 25\%$ -kal.

¹⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,016$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,016$ mmol/l $< 1,467$ mmol/l) magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi koleszterin szint ($< 4,39$ mmol/l) magasra emelkedését ($\geq 5,17$ mmol/l) gyakran észlelték. Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 4,39 < 5,17$ mmol/l) magasra emelkedése ($\geq 5,17$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

¹⁶ A plazma prolaktinszintek emelkedését a serdülőkorú betegek 47,4%-ánál jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

A túladagolás kapcsán nagyon gyakran (incidencia: $> 10\%$) megfigyelhető tünetek közé tartozik a tachycardia, az agitatio/aggresszivitás, a dysarthria, a különböző extrapyramidális tünetek és a sedatiótól a coma-ig terjedő csökkent éberségi szint.

A túladagolás egyéb, orvosilag jelentős következményei közé tartozik a delírium, konvulzió, coma, esetleg neuroleptikus malignus szindróma, légzésdepresszió, aspiratio, hypertonia vagy hypotonia, szívritmuszavarok (a túladagolások kevesebb, mint 2%-ánál) és keringés és légzés leállás. Közöltek fatális kimenetelt 450 mg akut túladagolása esetén is, azonban leírtak túlélést megközelítőleg 2 g orális olanzapin akut túladagolását követően is.

Kezelése

Az olanzapin specifikus antidotuma nem ismert. Hánytatás nem javasolt. A túladagolás kezelésének szokásos eljárásai lehetnek indokoltak (gyomormosás, aktív szén alkalmazása). Az aktív szén használata az olanzapin biohasznosulását 50-60%-kal csökkentette.

A tüneti kezelést, valamint a vitális funkciók monitorozását a klinikai tünetek alapján kell végezni, beleértve a hypotonia és a keringésösszeomlás kezelését és a légzés támogatását. Adrenalin, dopamin vagy egyéb β receptor stimuláló sympathomimetikum alkalmazása kerülendő, mivel ronthatják a fennálló hypotoniát. A cardiovascularis rendszer monitorozása szükséges az esetleges ritmuszavarok észlelése érdekében. A szoros orvosi felügyeletet és a monitorozást a beteg felépüléséig kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszicholeptikumok, diazepinek, oxazepinek, tiazepinek és oxepinek, ATC kód N05AH03.

Farmakodinámiás hatások

Az olanzapin antipszichotikus, antimániás és hangulatstabilizáló gyógyszer, amely számos receptorrendszeren keresztül fejti ki széles farmakológiai hatását.

A preklinikai vizsgálatokban az olanzapin a szerotonin ($5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$), a dopamin (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), az M_1M_5 kolinerg muszkarinreceptorok, továbbá az α_1 adrenerg és a H_1 hisztamin receptorokhoz különböző mértékben kötődött ($K_i < 100$ nM). E receptorkötődési profilnak megfelelően állati viselkedési vizsgálatokban $5HT$, dopamin és kolinergantagonista hatásának bizonyult. *In vitro* és *in vivo* tesztekben az $5HT_2$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Az elektrofiziológiai vizsgálatok szerint az olanzapin szelektíven gátolta a mesolimbikus (A_{10}) dopaminerg rendszert, míg csekély hatása volt a striatalis (A_9) extrapiramidális rendszer motoros tevékenységére. Az olanzapin kisebb, catalepsiát még nem okozó adagban (mely effektus a motoros mellékhatásokra utalna) alkalmazva csökkentette a kondicionált elkerülési viselkedésválaszt, mely az antipszichotikus aktivitás jelzője. Néhány más antipszichotikus szertől eltérően az olanzapin "anxiolytikus" tesztben növeli a válaszadást.

Egészséges önkénteseknél egyszeri orális 10 mg adaggal végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálat során az olanzapin az $5HT_{2A}$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Ezenfelül, a schizophreniás betegeknek végzett SPECT (egyfotonemissziós számítógépes tomográfia) vizsgálat kimutatta, hogy az olanzapinra reagáló betegeknek a striatalis D_2 dopamin receptorok gátlása kisebb mértékű volt, mint néhány egyéb antipszichotikumra és risperidonra reagáló betegnél, míg a receptorgátlás hasonló volt a klozapinra reagáló betegnél.

Klinikai hatásosság

Kettő, két placebóval kontrollált vizsgálatban és kettő, három komparátorral kontrollált, összesen több mint 2900, mind pozitív, mind negatív tünetekkel bíró schizophreniás beteget bevonó klinikai vizsgálatban az olanzapinhoz mind a pozitív, mind a negatív tünetek vonatkozásában statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás társult.

Egy multinacionális, kettősvak, összehasonlító vizsgálatban, amelybe schizophreniában, schizoaffektív és rokon természetű betegségekben szenvedő betegeket ($n=1481$) vontak be, akik különböző mértékben társuló depresszív tüneteket mutattak (a Montgomery-Asberg depressziós skálán a kiindulási érték 16,6 volt), a prospektív szekunder analízis a hangulati pontszámok statisztikailag szignifikáns ($p=0,001$) javulását igazolta az olanzapin esetében (6,0), összehasonlítva a haloperidollal (3,1).

Bipoláris zavar mániás vagy kevert epizódjában 3 hetes kezelést követően az olanzapin a placebónál és a valproinsav nátriumsójánál (divalproex) hatékonyabbnak bizonyult a mániás tünetek csökkentésében. A mániás és depresszív tünetek mérséklődésének arányát tekintve az olanzapin hatékonysága a 6. és 12. héten hasonló volt a haloperidoléhoz. Lítiummal vagy valproáttal minimum 2 hétig kezelt betegeknél a terápia 10 mg olanzapinnal történő kiegészítése (az olanzapin lítiummal vagy valproáttal történő együttes adagolása) a mániás tüneteket jobban csökkentette, mint a lítium vagy valproát monoterápia a 6. hét után.

Egy 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melyben a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapinkezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy placeboterápiára randomizálták, az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve. Az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns mértékben előnyösebb volt a mánia vagy a depressio kiújulását tekintve is.

Egy második, 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melybe a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapin és lítium kombinált kezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy lítium monoterápiára randomizálták, az olanzapin statisztikailag nem volt kevésbé hatásos, mint a lítium a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve (olanzapin 30,0%, lítium 38,3%; $p=0,055$).

Egy 18 hónapig tartó kombinációs terápiás vizsgálatban, melybe olanzapin és egy hangulatstabilizáló készítmény kombinációjával (lítiummal vagy valproáttal) egyensúlyba került mániás vagy kevert epizódban lévő betegeket vontak be, az olanzapin hosszútávú együttes adása lítiummal vagy valproáttal statisztikailag nem volt szignifikánsan hatásosabb a lítium vagy valproát monoterápiához képest a bipoláris epizód kiújulásának késleltetésében, melyet a tüneti (diagnosztikus) kritériumok szerint határoztak meg.

Gyermekek

Kontrollos hatásossági adatok serdülők körében (13-17 éves korban) rövid távú, schizophreniában (6 hét) és bipoláris zavarhoz társuló mániában (3 hét) végzett vizsgálatokra korlátozódnak, a vizsgálatokba kevesebb, mint 200 serdülőt vontak be. Az olanzapint flexibilis adagolásban alkalmazták, 2,5 mg kezdeti adaggal és napi 20 mg-os adagig terjedően. Az olanzapinkezelés ideje alatt a serdülők súlygyarapodása szignifikáns mértékben nagyobb volt, mint a felnőtteké. Az éhomi teljes koleszterin, LDLkoleszterin, triglicerid és prolaktinszintek változásainak mértéke (lásd 4.4 és 4.8 pont) serdülőknél nagyobb volt, mint a felnőtteknél. Nincsenek kontrollos adatok a terápiás hatás fenntartására vagy a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.4 és 4.8 pont). A hosszú távú biztonságosságra vonatkozó információ elsősorban nyílt, nem kontrollos adatokra korlátozódik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az olanzapin per os alkalmazást követően jól felszívódik, a plazmacsúcskoncentrációját a bevételt követő 58. órában éri el. Felszívódását az étkezés nem befolyásolja. A teljes per os alkalmazás biohasznosulása az intravénáshoz képest nem ismeretes.

Eloszlás

A vérplazmában az (kb. 7-1000 ng/ml koncentrációig terjedő) olanzapin mintegy 93%-a fehérjékhez kötődött. Az olanzapin elsősorban albuminhoz és a savanyú α_1 -glikoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

Az olanzapin a májban konjugáció és oxidáció útján metabolizálódik. Fő keringő metabolitja, a 10-N-glukuronid származék, nem jut át a véragy gáton. Metabolitjai, az N-dezmetil- és a 2-hidroximetil származékai, melyek a citokróm-P450-CYP1A2 és P450-CYP2D6 enzimek közreműködésével képződnek, állatkísérletekben szignifikánsan kisebb *in vivo* farmakológiai hatásúak, mint az olanzapin. A farmakológiai hatást nagyrészt az anyavegyület fejt ki.

Elimináció

Per os alkalmazást követően egészséges egyéneknél az olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje és clearance értéke a nemtől és az életkortól függően változik.

Egészséges időskorú egyéneknél (65 éves kor felett) az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt (51,8 óra, míg a fiatalabbaknál 33,8 óra) és a clearance csökkent (17,5 versus 18,2 l/óra). Az időskorúaknál észlelt farmakokinetikai variabilitás a fiatalabb populáció határértékein belül van.

65 évesnél idősebb 44 schizophreniás beteg esetében az alkalmazott 520 mg/nap adag olanzapin kapcsán megfigyelt nemkívánatos események nem különböztek a fiatalabb populációnál megfigyeltektől.

Nők esetében a per os alkalmazott olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje a férfiakhoz képest kissé hosszabb volt (36,7 versus 32,3 óra) és a clearance csökkent (18,9 versus 27,3 l/óra). Azonban a női betegek esetén (n=467) 520 mg olanzapin szedésekor tapasztalt biztonságossági profil hasonló volt a férfiakéhoz (n=869).

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegekben (kreatinin clearance < 10 ml/perc) egészséges egyénnel összehasonlítva az átlagos eliminációs felezési idők és a készítmény clearance között nem volt szignifikáns különbség (37,7 versus 32,4 óra ill. 21,2 versus 25,0 l/óra). Az izotóppal jelölt olanzapinnak kb. 57%a jelenik meg a vizeletben, főként metabolitok formájában.

Májkárosodás

Egy, a beszűkült májműködés hatását értékelő kisméretű vizsgálatban, amelyben 6, klinikailag jelentős (Childs Pugh A (n = 5) és B (n = 1)) cirrhosisban szenvedő beteg vett részt, azt találták, hogy a májkárosodás csekély hatással van a szájon át alkalmazott olanzapin (egyszeri 2,5 – 7,5 mg dózis) farmakokinetikájára. Egyhe és közepesen súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknel kismértékben növekedett a szisztémás clearance és rövidebb lett az eliminációs felezési idő, a májműködési zavar nélküli betegekhez képest (n = 3). Több dohányzó volt a cirrhosisban szenvedő betegek között (4/6; 67%), mint a májműködési zavar nélküli csoportban (0/3; 0%).

Dohányzás

Nemdohányzó nőknél és férfiaknál az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt és a clearance csökkent a dohányzókéhoz képest (38,6 versus 30,4 óra, illetve 18,6 versus 27,7 l/óra).

Fiatalokban, férfiakban, illetve dohányzóknál az olanzapin eliminációja gyorsabb az idősebbekhez, a nőkhöz, illetve a nemdohányzókhöz viszonyítva. Az életkor, a nem és a dohányzás azonban az egyéni különbségekhez képest csak csekély mértékben befolyásolja az olanzapin farmakokinetikáját.

Kaukázusi, japán és kínai betegek vizsgálatakor a három populáció között nem találtak különbséget az olanzapin farmakokinetikájában.

Gyermekek

Serdülők (13-17 éves korig): Az olanzapin farmakokinetikája hasonló serdülőkben és felnőttekben. A klinikai vizsgálatok során az átlagos olanzapin expozíció kb. 27%-kal magasabb volt serdülőkben. A serdülők és felnőttek közötti demográfiai különbségek közé tartozik, hogy a serdülőknek alacsonyabb a testsúlya és kevesebben dohányoztak közülük. Ezek a tényezők talán hozzájárulnak a serdülőkben észlelt magasabb átlagos expozícióhoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás (egyszeri adag esetében)

Az orális alkalmazást követő toxicitás jelei rágszálóknál jellemzőek voltak a hatékony neuroleptikumokéra: az aktivitás csökkenése, coma, tremor, clonusos görcsök, salivatio és csökkent súlygyarapodás. A median letális dózis kb. 210 mg/ttkg (egereknel) illetve 175 mg/ttkg (patkányoknál) volt. Kutyák esetében 100 mg/ttkg egyszeri per os adagot alkalmazva nem fordult elő mortalitás. A klinikai tünetek között sedatio, ataxia, tremor, szapora szív működés, nehézlégzés, miosis és anorexia szerepelt. Majmoknál 100 mg/ttkgig terjedő egyszeri orális adagok kimerültséggel jártak, magasabb dózis esetén tudatzavart figyeltek meg.

Ismételt dózisú toxicitás

Egerekben végzett, 3 hónapig tartó, valamint patkányokban és kutyákban végzett, egy évig tartó vizsgálatok során főként a központi idegrendszer depresszióját, antikolinerg hatást és perifériás haematológiai eltéréseket észleltek. A kísérleti állatoknál a központi idegrendszer depressziójához

tolerancia fejlődött ki. Magas dózisoknál a növekedés paraméterei csökkentek. Patkányoknál a magasabb prolaktinszint kapcsán reverzibilis ovarium és uterus súlycsökkenést, valamint a vaginális epithelium és az emlőmirigy reverzibilis morfológiai változásait észlelték.

Hematológiai toxicitás

Hematológiai parameterekre gyakorolt hatás mindegyik fajnál megfigyelhető volt, úgymint a keringő leukocyták dózistól függő csökkenése az egerekben és a keringő leukocyták nem specifikus csökkenése patkányokban; bár csontvelőt károsító cytotoxicitásra nem volt bizonyíték. Kuttyáknál, melyeket 8 vagy 10 mg/kg/nap olanzapinnal kezeltek, reverzibilis neutropenia, thrombocytopenia vagy anaemia alakult ki (a teljes olanzapin adag [AUC] 1215-ször nagyobb volt, mint az emberi használat során alkalmazott 12 mg-os dózis esetében). Cytopeniás kuttyákban a csontvelő-ös és proliferáló sejtjeivel kapcsolatosan nem voltak mellékhatások.

Reproduktív toxicitás

Az olanzapinnak nem volt teratogén hatása. A sedatio befolyásolta a hím patkányok párosodását. 1,1 mg/ttkg adagolás (a maximális humán adag háromszorosa) befolyásolta az oestrus ciklusát és 3 mg/ttkg (a maximális humán adag kilencszerese) patkányokban érintette a reprodukciós paramétereket. Olanzapinnal kezelt patkányok utódainál a magzati fejlődés lassúbb volt, és az utódok aktivitása átmenetileg csökkent.

Mutagenitás

A teljes körű standard tesztek során, melyek között szerepelt a bakterialis mutációs teszt és *in vitro*, valamint orális *in vivo* emlős tesztek is, az olanzapin nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek.

Karcinogenitás

Az egereknél és patkányoknál végzett orális olanzapin vizsgálatok eredményei alapján a készítmény nem carcinogen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktózmonohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kukoricakeményítő
Magnéziumsztearát

Tablettabevonat

Hipromellóz
Hidroxipropilcellulóz
Makrogol 8000
Titándioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 db filmtabletta alumínium/alumínium buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10.06.2010

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg olanzapin filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 126,34 mg laktóz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kerek, fehér, mindkét oldalán domború, filmbevonattal ellátott tabletták, az egyik oldalán 'APO' a másik oldalán '5', felette 'OLA' jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

Az olanzapin schizophrenia kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akik a kezdeti terápiára jól reagáltak, az olanzapin a klinikai javulás fenntartásában is hatékonynak bizonyult a fenntartó kezelés alatt.

Az olanzapin közepes fokú, illetve súlyos mániás epizód kezelésére javallt.

Az olanzapin a visszaesés megelőzésére is javallt azoknál a bipoláris zavarban szenvedő betegeknél, akik a mániás epizód során reagáltak az olanzapinkezelésre (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

Schizophrenia: Az olanzapin ajánlott kezdő dózisa 10 mg/nap.

Mániás epizód: kezdő dózis monoterápiában 15 mg/nap egyszeri adagban, vagy kombinált terápiában 10 mg/nap (lásd 5.1 pont).

A visszaesés megelőzése bipoláris zavarban: Az ajánlott kezdő dózis 10 mg/nap. Azoknál a betegeknél, akik a mániás epizód kezelésére olanzapint kapnak, a visszaesés megelőzésére ugyanekkora dózissal a terápia folytatása javasolt. Ha egy újabb mániás, kevert vagy depresszív epizód lép fel, az olanzapin-kezelést folytatni kell (a dózis megfelelő kiválasztásával), a hangulati tüneteknek klinikailag megfelelő kiegészítő terápiával, ha klinikailag indokolt.

Schizophrenia, mániás epizód és a bipoláris zavar kiújulásának megelőzésének kezelése során a napi adagot az egyéni klinikai kép alapján lehet módosítani az 520 mg/nap dózistartományban. Az ajánlott kezdő dózisonál nagyobb adagot csak a klinikai állapot megfelelő újraértékelése után tanácsos adni és rendszerint legalább 24 órás időközönként történjen.

Az olanzapin étkezéstől függetlenül szedhető, mivel a táplálék nem befolyásolja a felszívódását. A kezelés befejezésekor megfontolandó az adagok fokozatos csökkentése.

Speciális populációk

Idős ek

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg/nap) általában nem szükséges, azonban 65 éves és idősebb betegek esetében mérlegelendő, ha klinikai tényezők indokolják (lásd 4.4 pont).

Vese és/vagy májkárosodás

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg) alkalmazása mérlegelendő ilyen betegeknél. Közepes fokú májelégtelenség (cirrhosis, ChildPugh stádium A vagy B) eseteiben a kezdő dózis 5 mg legyen, amit csak kellő elővigyázatossággal ajánlott emelni.

Dohányzók

A kezdő dózist és a dózistartományt nem indokolt rutinszerűen módosítani a nemdohányzók esetén a dohányzókhoz képest. A dohányzás fokozhatja az olanzapin metabolizmusát. Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség esetén megfontolható az olanzapin adagjának emelése (lásd 4.5 pont).

Amennyiben egyszerre több tényező is jelen van, ami a metabolizmust lassíthatja (női nem, idős kor, nemdohányzás), alacsonyabb kezdő adagot tanácsos választani, és ezen betegeknél a dózis emelése (amennyiben szükséges), óvatosságot igényel.

(Lásd 4.5 és 5.2 pont)

Gyermekek

Az olanzapin nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt. Serdülő betegek bevonásával történt rövid ideig tartó vizsgálatokban nagyobb mértékű testtömeg-növekedést, lipidszint- és prolaktinszint-változásokat jelentettek, mint a felnőtt betegek vizsgálataiban (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Zárt zugú glaucoma ismert kockázata.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az antipszichotikus kezelés során a beteg klinikai állapotának javulása több naptól néhány hétig tarthat. Ezen időszak alatt a beteget szorosan ellenőrizni kell.

Demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarok

Az olanzapin alkalmazása a mortalitás növekedése, valamint a cerebrovasculáris katasztrófa kockázata miatt demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarokban szenvedő betegeknél nem javasolt. A demenciával kapcsolatos pszichózisban és/vagy viselkedési zavarban szenvedő idős betegek (átlagos életkor 78 év) placebokontrollos (6-12 hét időtartamú) klinikai vizsgálataiban az olanzapinnal kezelt betegek halálozásának incidenciája kétszer magasabb volt a placebóval kezelt betegekéénél (sorrendben: 3,5% vs. 1,5%). A halálozás magasabb incidenciája nem függött össze az olanzapin adagjával (az átlagos napi adag 4,4 mg) vagy a kezelés időtartamával. Azok a kockázati tényezők, amelyek ebben a betegpopulációban hajlamosíthatnak a mortalitás növekedésére, a következők: >65 év feletti életkor, dysphagia, sedatio, alultápláltság és dehidráció, tüdőbetegségek (pl. pneumonia aspirációval vagy anélkül) vagy benzodiazepinek egyidejű használata. Azonban az olanzapinnal kezelt betegek halálozási incidenciája ezektől a kockázati tényezőktől függetlenül magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeké.

Ugyanezen klinikai vizsgálatok során cerebrovasculáris nemkívánatos eseményeket jelentettek (pl. stroke, transiens ischaemiás attack), melyek között halálos kimenetűek is voltak. Az olanzapinnal kezelt betegeknél a cerebrovasculáris nemkívánatos események incidenciája háromszor magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben: 1,3% vs 0,4%). Minden, olanzapinnal és

placebóval kezelt betegnél, akinél cerebrovascularis esemény jelentkezett, voltak előzetesen fennálló kockázati tényezők. A >75 év feletti életkor és a vascularis/kevert demencia – az olanzapinkezelés tekintetében – a cerebrovascularis nemkívánatos események szempontjából kockázati tényezőknek bizonyultak. Az olanzapin hatásossága nem volt bizonyított ezekben a vizsgálatokban.

Parkinson-kór

Parkinsonkóros betegeknek a dopaminagonista kiváltotta pszichózis kezelésére az olanzapin alkalmazása nem javasolt. A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran jelezték a Parkinsonkór tünetegyüttesének és a hallucinációknak a romlását, gyakrabban, mint placebokezelés mellett (lásd 4.8 pont), és a pszichotikus tünetek kezelésében az olanzapin nem volt hatékonyabb a placebónál. Ezekben a vizsgálatokban kezdeti követelmény volt, hogy a betegek állapota a Parkinson elleni (dopaminagonista) gyógyszerek legalacsonyabb hatékony adagja mellett stabil legyen, és az egész vizsgálat során ugyanazokat a Parkinson elleni gyógyszereket és adagolásokat kapják. Az olanzapinkezelést napi 2,5 mg-os adaggal kezdték és a vizsgáló megítélése alapján legfeljebb napi 15 mg-os adagig titrálták.

Neurolepticus malignus syndroma (NMS)

Az NMS egy potenciálisan életveszélyes állapot, melyet a neuroleptikumok alkalmazásával kapcsolatban írtak le. NMS előfordulását ritkán olanzapinkezelés kapcsán is jelentettek. Az NMS klinikai jelei: hyperpyrexia, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot és a vegetatív instabilitás jelei (szabálytalan pulzus vagy ingadozó vérnyomás, tachycardia, verejtékezés és cardialis dysrhythmia). A további jelek közé tartozhat az emelkedett kreatinfoszfokináz szint, a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. NMSra jellemző jelek és tünetek észlelésekor, illetve ismeretlen eredetű, az NMS klinikai megnyilvánulásai nélkül fennálló magas láz esetén minden neuroleptikumnak, köztük az olanzapinnak az adagolását is fel kell függeszteni.

Hyperglykaemia és diabetes

Nem gyakran beszámoltak hyperglykaemiáról és/vagy diabetes kialakulásáról vagy exacerbációjáról, amely esetenként ketoacidosisal vagy kómával szövődött és néhány esetben halállal végződött (lásd 4.8 pont). Néhányszor beszámoltak ezt megelőző testsúlynövekedésről, ami hajlamosító tényező lehet.

Megfelelő klinikai ellenőrzés ajánlott az antipszichotikumokra vonatkozó irányelvek szerint, pl. a vércukorszint mérése a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően évente. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel (beleértve az Olanzapin Apotexet) kezelt betegeknek figyelni kell a hyperglykaemia okozta panaszokat és tüneteket (mint a polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), és a diabeteses betegeket, illetve a diabetes kockázati tényezőivel rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, hogy vércukorszint szabályozásuk nem rosszabbodott. Rendszeresen ellenőrizni kell a testtömeget, pl. a kezelés megkezdése előtt, 4, 8 és 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően negyedévente.

Lipidszintek változásai

Placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a lipidszintek nemkívánatos változásait észlelték az olanzapinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A lipidszintek változásait klinikailag megfelelő módon kell kezelni, különösen a dyslipidaemiás betegeknél és a lipidanyagcsere-zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel kezelt betegeknél (beleértve az Olanzapin Apotexet) az antipszichotikumokra vonatkozó irányelveknek megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a lipidszinteket, pl. a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően 5 évente.

Antikolinerg hatás

Míg az olanzapin *in vitro* antikolinerg hatást mutatott, a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok szerint az ezzel összefüggő események incidenciája alacsony volt. Mindazonáltal, mivel kísérőbetegségekben szenvedő betegek olanzapinkezelésével kapcsolatban kevés a klinikai tapasztalat, ezért óvatosság szükséges prostata hypertrophiában, paralytikus ileusban és hasonló állapotokban.

Májműködés

Gyakran megfigyelték a hepatikus aminosztransferázok, ALT, AST átmeneti, tünetmentes megemelkedését, különösen a kezelés kezdetén.

Az olyan betegeknél, akiknél az ALT és/vagy az AST emelkedett, akiknél a májkárosodás okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, akiknél a máj korlátozott funkcionális rezervkapacitásával járó állapot áll fenn, és az olyan betegeknél, akiket potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel kezeltek, elővigyázatosság szükséges és kontrollvizsgálat elvégzéséről kell gondoskodni. Amennyiben hepatitis igazolható (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást), az olanzapinkezelést abba kell hagyni.

Neutropenia

Elővigyázatosság szükséges a következő esetekben: bármely okból kialakult leukopenia és/vagy neutropenia, ismerten neutropeniát okozó gyógyszeres kezelés, gyógyszer által kiváltott csontvelődepresszió/toxicitás a kórelőzményben, társbetegség által kiváltott csontvelődepresszió, sugár vagy kemoterápia, hypereosinophiliával járó vagy myeloproliferatív kórképek. Olanzapin és valproát együttes alkalmazásakor gyakran írtak le neutropeniát (lásd 4.8 pont).

A kezelés abbahagyása

Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően ritkán ($\geq 0,01\%$ és $< 0,1\%$) a következő akut tünetekről számoltak be: verejtékezés, álmatlanság, tremor, nyugtalanság, hányinger vagy hányás.

QT szakasz

Klinikai vizsgálatokban jelentős QTc megnyúlás (Fridericia szerinti QT korrekció [QTcF] ≥ 500 millisecondum [msec] bármikor a vizsgálat során, azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor a QTcF < 500 msec volt) nem gyakran ($0,1\%$) fordult elő az olanzapinnal kezelt betegeknél, és a társuló cardialis eseményekben nem volt szignifikáns eltérés a placebocsoportéhoz képest. Azonban kellő körültekintés szükséges, ha az olanzapint egyéb QTc-megnyúlást okozó gyógyszerrel adják együtt, különösen idős korban, valamint veleszületett hosszú QT-szindrómás betegeknél, pangásos szívelégtelenségben, szívizom hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában.

Thromboembolisatio

Az olanzapinkezelés és a vénás thromboembolisatio (VTE) időbeni összefüggéséről nem gyakran ($\geq 0,1\%$ és $< 1\%$) beszámoltak. A vénás thromboembolisatio és az olanzapinkezelés között oki összefüggést nem állapítottak meg. Mindazonáltal, mivel a schizophreniában szenvedő betegeknél gyakran észlelhetők a vénás thromboembolisatio szerzett kockázati tényezői, a vénás thromboembolisatio minden lehetséges rizikófaktorát (pl. a betegek immobilizációját) azonosítani kell, és preventív lépéseket kell tenni.

Általános központi idegrendszeri hatás

Az olanzapin központi idegrendszeri hatásai miatt a centrálisan ható egyéb gyógyszerekkel és alkohollal való együttes adásakor óvatosság szükséges. Az olanzapin *in vitro* mutatott dopaminantagonista hatása miatt antagonizálhatja a direkt vagy indirekt dopaminagonisták hatását.

Görcsrohamok

Olanzapint csak kellő körültekintéssel szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsroham vagy a görcsküszöböt csökkentő tényezők szerepelnek. Olanzapinnal kezelt betegeknél nem gyakran leírták görcsrohamok előfordulását. A legtöbb ilyen esetben szerepelt az anamnézisben görcsroham vagy annak rizikófaktorai.

Tardív dyskinesia

Az egy évig vagy ennél rövidebb ideig tartó összehasonlító vizsgálatokban olanzapin esetében a kezelés során kialakuló dyskinesia incidenciája statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindazonáltal, hosszan tartó expozíció során a tardív dyskinesia kialakulásának kockázata növekszik, ezért a tardív dyskinesia jeleinek vagy tüneteinek észlelése esetén mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését vagy a kezelés abbahagyását. A terápia megszüntetése után ezek a tünetek átmenetileg súlyosbodhatnak, vagy éppenséggel csak utána jelentkezhetnek.

Orthostaticus hypotonia

Orthostaticus hypotoniát észleltek ritkán idős betegeknél az olanzapinnal végzett klinikai vizsgálatok során. 65 éves kor feletti betegeknél a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt.

Hirtelen szívhalál

Az olanzapin forgalomba hozatalát követő jelentésekben hirtelen haláleseteket írtak le az olanzapint alkalmazó betegeknél. Egy retrospektív obszervációs kohorsz vizsgálatban az olanzapinnal kezelt betegeknél megközelítőleg kétszeres volt a feltételezett hirtelen szívhalál kockázata azokhoz a betegekhez képest, akik nem szedtek antipszichotikumokat. A vizsgálatban az olanzapin kockázata hasonló volt egy összesített elemzésben szereplő, atípusos antipszichotikumok kockázatához.

Gyermekek

Az olanzapin alkalmazása nem javallt gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél. 1317 éves beteget bevonó vizsgálatok során többféle mellékhatást jelentettek, beleértve a házást, változásokat a metabolikus paraméterekben és a prolaktinszintek emelkedéseit (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Laktóz

Az Olanzapin Apotex filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az olanzapin hatását befolyásoló potenciális interakciók

Az olanzapin a CYP1A2n keresztül metabolizálódik, ezért olyan vegyületek, melyek kifejezetten ezt az izoenzimet indukálják vagy gátolják, befolyásolhatják az olanzapin farmakokinetikáját.

CYP1A2 indukció

Dohányzás, valamint karbamazepinkezelés fokozhatja az olanzapin metabolizmusát, ami csökkent olanzapinkoncentrációhoz vezethet. Csak enyhe, illetve közepes mértékű olanzapin clearance növekedést észleltek. Ennek klinikai következményei valószínűleg nem jelentősek, de javasolt a klinikai monitorozás, és szükség esetén megfontolandó az olanzapin adag emelése (lásd 4.2 pont).

CYP1A2 gátlás

A fluvoxamin, ami specifikus CYP1A2 inhibitor, szignifikánsan gátolja az olanzapin metabolizmusát. Fluvoxamin alkalmazását követően az olanzapin C_{max} értéke nemdohányzó nőknél átlagosan 54%-kal, dohányzó férfiaknál 77%-kal nőtt. Az olanzapin AUC értékének átlagos növekedése sorrendben 52%, ill. 108% volt. Fluvoxamint vagy bármely más CYP1A2 aktivitást gátló szert, pl. ciprofloxacint szedő betegeknél megfontolandó az alacsonyabb kezdő olanzapin dózis alkalmazása. Amennyiben CYP1A2 inhibitor kezelést kezdenek a betegnél, mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését.

Csökkent biohasznosulás

Az aktív szén 50-60%-kal csökkenti a per os alkalmazott olanzapin biohasznosulását, ezért az olanzapin bevétele előtt vagy után legalább 2 órával kell alkalmazni.

A CYP2D6 inhibitor hatású fluoxetin, valamint savközbősítők (alumínium, magnézium) vagy cimetidin egyszeri adagja nem befolyásolták jelentősen az olanzapin farmakokinetikáját.

Az olanzapin lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre

Az olanzapin antagonizálhatja a direkt és indirekt dopaminagonisták hatását.

Az olanzapin *in vitro* nem gátolja a fő CYP450 izoenzimeket (pl. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Így különösebb interakció nem várható, amit az *in vivo* vizsgálatok is igazoltak, melyek során az olanzapin nem befolyásolja a triciklikus antidepresszánsok (melyek főként a CYP2D6on keresztül

metabolizálódnak), a warfarin (CYP2C9), a teofillin (CYP1A2) és a diazepam (CYP3A4 és 2C19) metabolizmusát.

Az olanzapin lítiummal vagy biperidennel való együttadás esetén nem írtak le interakciót.

A valproát plazmaszintjének monitorozásakor észlelt adatok nem utalnak arra, hogy egyidejű olanzapinkezelés bevezetése után a valproát adagját módosítani kellene.

Általános központi idegrendszeri hatás

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik alkoholt fogyasztanak vagy olyan gyógyszereket kapnak, melyek a központi idegrendszer depresszióját válthatják ki.

Demenciában szenvedő Parkinson-kóros betegeknél az olanzapin egyidejű alkalmazása Parkinson-kór elleni gyógyszerekkel nem javasolt (lásd 4.4 pont).

QTc szakasz

Óvatosság szükséges, ha az olanzapint olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél nem végeztek célzott és megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokat. Amennyiben az olanzapinnal kezelt beteg a terápia ideje alatt terhes lesz vagy terhességet tervez, értesítse kezelőorvosát. Mindazonáltal, mivel a humán tapasztalat korlátozott, terhesség alatt az olanzapin csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny indokolja a magzat lehetséges kockázatát.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve az olanzapint) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, izomtónus fokozódás, izomtónus csökkenés, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Szoptatás

Egészséges szoptató nőknél végzett klinikai vizsgálatban az olanzapin kiválasztódott az anyatejbe. A becslések szerint a csecsemők átlagos expozíciója (mg/kg) steady state állapotban az anya olanzapin adagjának (mg/kg) 1,8%-a volt. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne szoptassák a csecsemőt, ha olanzapint szednek.

Termékenység

A termékenységre gyakorolt hatások nem ismertek (lásd 5.3 pontban a preklinikai információt).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynél a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az olanzapin aluszékonyságot és szédülést okozhat, ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetés és a veszélyes gépek kezelésének kockázatára.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

A klinikai vizsgálatok során az olanzapin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt leggyakoribb (a betegek $\geq 1\%$ -ánál észlelt) mellékhatás az aluszékonyság, súlygyarapodás, eosinophilia, prolaktin, koleszterin, vércukor és trigliceridszintek emelkedése (lásd 4.4 pont), glucosuria, étvágyfokozódás, szédülés, akathisia, parkinsonismus, leukopenia, neutropenia (lásd 4.4 pont), dyskinesia, orthostaticus hypotonia, antikolinerg hatások, a hepatikus aminoszterferázok átmeneti, tünetmentes emelkedése

(lásd 4.4 pont), kiütés, gyengeség, fáradtság, láz, arthralgia, emelkedett alkalikus foszfatázszint, magas gamma-glutamiltranszferázszint, magas húgysavszint, magas kreatinin-foszfokinázszint és oedema volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat a spontán jelentésekből származó és a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat és laboratóriumi vizsgálati eredményeit sorolja fel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
	Eosinophilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Thrombocytopenia ¹¹	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
		Túlérzékenység ¹¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Testtömeg-növekedés ¹	Koleszterinszint emelkedése ^{2,3} Vércukorszintek emelkedése ⁴ Trigliceridszint emelkedése ^{2,5} Glucosuria Étvágyfokozódás	Diabetes kialakulása vagy exacerbációja, esetenként ketoacidosis vagy kómával szövődve, beleértve néhány halállal végződő esetet (lásd 4.4 pont) ¹¹	Hypothermia ¹²	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Aluszékonyság	Szédülés Akathisia ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesia ⁶	Görcsrohamok, amelyek kapcsán a legtöbb esetben az anamnézisben szereplő görcsrohamról vagy a görcsrohamok kockázati tényezőiről számoltak be ¹¹ Dystonia (beleértve az oculogyriát is) ¹¹ Tardiv dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysarthria Dadogás ¹¹ Nyugtalan láb szindróma ¹¹	Neuroleptikus malignus szindróma (lásd 4.4 pont) ¹² A kezelés leállítását követő tünetek ^{7, 12}	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
		Bradycardia QTc-megnyúlás (lásd 4.4 pont)	Kamrai tachycardia/fibrilláció, hirtelen bekövetkező halál (lásd 4.4 pont) ¹¹	
Érbetegségek és tünetek				
Orthostatikus hypotonia ¹⁰		Thromboembolia (beleértve a pulmonalis		

		emboliát és mélyvénás thrombosit is) (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
		Orrvérzés ⁹		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	Enyhe, átmeneti antikolinerg hatások beleértve a székrekedést és szájszárazságot	Hasi distensio ⁹ Fokozott nyáleválasztás ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
	Hepatikus aminotranszferázok (ALT, AST) aktivitásának átmeneti, tünetmentes emelkedése, leginkább a kezelés elején (lásd 4.4 pont)		Hepatitis (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást) ¹¹	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
	Kiütés	Fényérzékenységi reakció Hajhullás		Eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
	Arthralgia ⁹		Rhabdomyolysis ¹¹	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
		Vizelet inkontinencia Vizeletretenció Nehezebben induló vizeletürítés ¹¹		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				
				Újszülöttkori gyógyszeremg vonási szindróma (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
	Erectilis dysfunctio férfiaknál Csökkent libidó-férfiaknál és nőknél	Amenorrohea Emlők megnagyobbodása Galactorrhoea nőknél Gynaecomastia/emlők megnagyobbodása férfiaknál	Priapismus ¹²	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	Gyengeség Fáradtság Oedema			

	Láz ¹⁰			
--	-------------------	--	--	--

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Emelkedett prolaktinszintek ⁸	Alkalikus foszfatáz emelkedése ¹⁰ Magas kreatin-foszfokinázszint ¹¹ Magas gamma-glutamiltranszferáz-szint ¹⁰ Magas húgysavszint ¹⁰	Összbilirubinszint emelkedése		

¹ Klinikailag jelentős súlygyarapodást figyeltek meg minden kiindulási testtömeg index (BMI) kategóriában. Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 47 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (22,2%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (4,2%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (0,8%) volt. Hosszútávú (legalább 48 hetes) expozíció esetén nagyon gyakori volt a betegek expozíciót megelőző testtömegének $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ és $\geq 25\%$ os növekedése (64,4%, 31,7% illetve 12,3%).

² Az éhomi lipidértékek (összkoleszterin, LDLkoleszterin és trigliceridek) átlagos emelkedése nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél az olanzapin expozíciót megelőzően nem volt a lipid anyagcsere zavarára utaló lelet.

³ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,17$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 6,2$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 5,17 < 6,2$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 6,2$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,56$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek (≥ 7 mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi vércukorszint ($\geq 5,56 < 7$ mmol/l) magas szintre emelkedése (≥ 7 mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,69$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 2,26$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,69$ mmol/l $< 2,26$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 2,26$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁶ A klinikai vizsgálatok során a parkinsonismus és dystonia incidenciája szám szerint magasabb volt az olanzapinnal kezelt betegek körében, mint a placebocsoportban, azonban statisztikailag nem volt szignifikáns különbség. Az olanzapinnal kezelt betegekben ritkábban fordult elő parkinsonismus, akathisia és dystonia, mint a haloperidol titrált dózisaival kezeltéknél. Mivel az előzetesen fennálló individuális akut és tardiv extrapyramidális mozgászavarokról nem áll rendelkezésre részletes információ, e pillanatban még nem jelenthető ki, hogy az olanzapin kisebb mértékben okoz tardiv dyskinesiat és/vagy más tardiv extrapyramidális tüneteket.

⁷ Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően jelentettek akut tüneteket, mint pl. verejtékezést, álmatlanságot, tremort, nyugtalanságot, hányingert és hányást.

⁸ A legfeljebb 12 hétig tartó klinikai vizsgálatok során a vizsgálat megkezdésekor normál prolaktinszintű, olanzapinnal kezelt betegek megközelítőleg 30%-ánál haladták meg a prolaktinplazmakoncentrációk a normálérték felső határát. Ezeknek a betegeknél a többségénél az emelkedés általában enyhe volt, és a normálérték felső határának kétszerese alatt maradt.

⁹ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatás.

¹⁰ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban mért eredmények értékelése alapján.

¹¹ A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával meghatározott gyakorisággal jelentettek.

¹² A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával, a 95%-os konfidencia intervallum felső határértékénél becsült gyakorisággal jelentettek.

Hosszú távú expozíció (legalább 48 hét)

Az idő múlásával nőtt azon betegek aránya, akiknél a testtömegben, glükózértékben, teljes LDL/HDLkoleszterin értékben vagy a trigliceridértékekben kedvezőtlen, klinikailag szignifikáns változások léptek fel. Azoknál a felnőtt betegeknek, akik kezelése 912 hónapig tartott, az átlagos vércukorszint emelkedés mértéke kb. 46 hónap után lelassult.

További információk speciális populációkról

Demenciában szenvedő idős betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során az olanzapinkezelés a halálozás magasabb incidenciájával és cerebrovasculáris mellékhatásokkal társult a placebohoz képest (lásd 4.4 pont).

Ebben a betegcsoportban az olanzapin használatával kapcsolatos nagyon gyakori mellékhatások a járászavar és az elesések voltak. Gyakran figyeltek meg tüdőgyulladást, testhőmérséklet emelkedést, levertséget, erythemát, vizuális hallucinációkat és vizelet inkontinenciát.

Parkinson betegséggel összefüggő, gyógyszer(dopamin agonista) indukálta pszichózisban szenvedő betegek klinikai vizsgálata során, a parkinsonos tünetegyüttes és a hallucinációk súlyosbodását figyelték meg nagyon gyakran és sűrűbben, mint placebo esetében.

Egy, a bipoláris mániában szenvedő betegek bevonásával készült klinikai vizsgálat során valproát és olanzapin együttes alkalmazása esetén a neutropenia incidenciája 4,1% volt, amit elősegíthetett a valproát magas vérszintje. Olanzapin és lítium vagy valproát együttes adásakor gyakrabban ($\geq 10\%$) fordult elő tremor, szájszárazság, étvágyfokozódás és súlygyarapodás. Gyakran jeleztek beszédzavart is. Olanzapin és lítium vagy divalproex együttes adásakor az akut (legfeljebb 6 hétig tartó) kezelés alatt a betegek 17,4%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése. Hosszú távú (legfeljebb 12 hónapig tartó) olanzapinkezelés során, amikor a bipoláris zavarban szenvedő betegek visszaesésének megakadályozása volt a cél, a betegek 39,9%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése.

Gyermekek

Az olanzapin nem javallt gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők kezelésére. Bár nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, melyek a serdülőket felnőttekkel hasonlították volna össze, a serdülők bevonásával végzett vizsgálatok adatait összehasonlították a felnőtt vizsgálatok adataival.

A következő táblázat azokat a mellékhatásokat foglalja össze, melyeket gyakrabban jelentettek serdülő (13-17 éves) betegeknek, mint felnőtteknek, illetve azokat a mellékhatásokat, melyeket csak serdülő betegek bevonásával végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során azonosítottak. Klinikailag jelentős súlygyarapodás ($\geq 7\%$) előfordulása gyakoribbnak tűnik a serdülő populációban a hasonló expozíciónak kitett felnőttekhez képest. A testtömeg gyarapodás nagysága és azon serdülő betegek aránya, akiknél klinikailag szignifikáns testtömeg gyarapodás lépett fel, nagyobb volt hosszútávú expozíció (legalább 24 hét) esetén, mint a rövid távú kezelésnél.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Súlygyarapodás ¹³ , emelkedett trigliceridszintek ¹⁴ , étvágyfokozódás. <i>Gyakori:</i> Emelkedett koleszterin szintek ¹⁵
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Sedatio (beleértve a hypersomniát, levertséget, aluszékonyságot).
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori:</i> Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Emelkedett hepatikus aminosztransferázaktivitás (ALT/AST; lásd 4.4 pont)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei <i>Nagyon gyakori:</i> Összbilirubinszint csökkenése, emelkedett GGtaktivitás, emelkedett prolaktinszintek ¹⁶ .

¹³ Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 22 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (40,6%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (7,1%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (2,5%) volt. Hosszútávú (legalább 24 hetes) expozíció esetén a betegek 89,4%-ánál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ -kal, 55,3%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 15\%$ -kal és 29,1%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 25\%$ -kal.

¹⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,016$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,016$ mmol/l $< 1,467$ mmol/l) magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi koleszterin szint ($< 4,39$ mmol/l) magasra emelkedését ($\geq 5,17$ mmol/l) gyakran észlelték. Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 4,39 < 5,17$ mmol/l) magasra emelkedése ($\geq 5,17$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

¹⁶ A plazma prolaktinszintek emelkedését a serdülőkorú betegek 47,4%-ánál jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

A túladagolás kapcsán nagyon gyakran (incidencia: $> 10\%$) megfigyelhető tünetek közé tartozik a tachycardia, az agitatio/aggresszivitás, a dysarthria, a különböző extrapyramidális tünetek és a sedatiótól a coma-ig terjedő csökkent éberségi szint.

A túladagolás egyéb, orvosilag jelentős következményei közé tartozik a delírium, konvulzió, coma, esetleg neuroleptikus malignus szindróma, légzésdepresszió, aspiratio, hypertonia vagy hypotonia, szívritmuszavarok (a túladagolások kevesebb, mint 2%-ánál) és keringés és légzés leállás. Közöltek fatális kimenetelt 450 mg akut túladagolása esetén is, azonban leírtak túlélést megközelítőleg 2 g orális olanzapin akut túladagolását követően is.

Kezelése

Az olanzapin specifikus antidotuma nem ismert. Hánytatás nem javasolt. A túladagolás kezelésének szokásos eljárásai lehetnek indokoltak (gyomormosás, aktív szén alkalmazása). Az aktív szén használata az olanzapin biohasznosulását 50-60%-kal csökkentette.

A tüneti kezelést, valamint a vitális funkciók monitorozását a klinikai tünetek alapján kell végezni, beleértve a hypotonia és a keringésösszeomlás kezelését és a légzés támogatását. Adrenalin, dopamin vagy egyéb β receptor stimuláló sympathomimetikum alkalmazása kerülendő, mivel ronthatják a fennálló hypotoniát. A cardiovascularis rendszer monitorozása szükséges az esetleges ritmuszavarok észlelése érdekében. A szoros orvosi felügyeletet és a monitorozást a beteg felépüléséig kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszicholeptikumok, diazepinek, oxazepinek, tiazepinek és oxepinek, ATC kód N05AH03.

Farmakodinámiás hatások

Az olanzapin antipszichotikus, antimániás és hangulatstabilizáló gyógyszer, amely számos receptorrendszeren keresztül fejti ki széles farmakológiai hatását.

A preklinikai vizsgálatokban az olanzapin a szerotonin ($5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$), a dopamin (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), az M_1M_5 kolinerg muszkarinreceptorok, továbbá az α_1 adrenerg és a H_1 hisztamin receptorokhoz különböző mértékben kötődött ($K_i < 100$ nM). E receptorkötődési profilnak megfelelően állati viselkedési vizsgálatokban $5HT$, dopamin és kolinergantagonista hatásának bizonyult. *In vitro* és *in vivo* tesztekben az $5HT_2$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Az elektrofiziológiai vizsgálatok szerint az olanzapin szelektíven gátolta a mesolimbikus (A_{10}) dopaminerg rendszert, míg csekély hatása volt a striatalis (A_9) extrapiramidális rendszer motoros tevékenységére. Az olanzapin kisebb, catalepsiát még nem okozó adagban (mely effektus a motoros mellékhatásokra utalna) alkalmazva csökkentette a kondicionált elkerülési viselkedésválaszt, mely az antipszichotikus aktivitás jelzője. Néhány más antipszichotikus szertől eltérően az olanzapin "anxiolytikus" tesztben növeli a válaszadást.

Egészséges önkénteseknél egyszeri orális 10 mg adaggal végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálat során az olanzapin az $5HT_{2A}$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Ezenfelül, a schizophreniás betegeknek végzett SPECT (egyfotonemissziós számítógépes tomográfia) vizsgálat kimutatta, hogy az olanzapinra reagáló betegeknek a striatalis D_2 dopamin receptorok gátlása kisebb mértékű volt, mint néhány egyéb antipszichotikumra és risperidonra reagáló betegnél, míg a receptorgátlás hasonló volt a klozapinra reagáló betegnél.

Klinikai hatásosság

Kettő, két placebóval kontrollált vizsgálatban és kettő, három komparátorral kontrollált, összesen több mint 2900, mind pozitív, mind negatív tünetekkel bíró schizophreniás beteget bevonó klinikai vizsgálatban az olanzapinhoz mind a pozitív, mind a negatív tünetek vonatkozásában statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás társult.

Egy multinacionális, kettősvak, összehasonlító vizsgálatban, amelybe schizophreniában, schizoaffektív és rokon természetű betegségekben szenvedő betegeket ($n=1481$) vontak be, akik különböző mértékben társuló depresszív tüneteket mutattak (a Montgomery-Asberg depressziós skálán a kiindulási érték 16,6 volt), a prospektív szekunder analízis a hangulati pontszámok statisztikailag szignifikáns ($p=0,001$) javulását igazolta az olanzapin esetében (6,0), összehasonlítva a haloperidollal (3,1).

Bipoláris zavar mániás vagy kevert epizódjában 3 hetes kezelést követően az olanzapin a placebónál és a valproinsav nátriumsójánál (divalproex) hatékonyabbnak bizonyult a mániás tünetek csökkentésében. A mániás és depresszív tünetek mérséklődésének arányát tekintve az olanzapin hatékonysága a 6. és 12. héten hasonló volt a haloperidoléhoz. Lítiummal vagy valproáttal minimum 2 hétig kezelt betegeknél a terápia 10 mg olanzapinnal történő kiegészítése (az olanzapin lítiummal vagy valproáttal történő együttes adagolása) a mániás tüneteket jobban csökkentette, mint a lítium vagy valproát monoterápia a 6. hét után.

Egy 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melyben a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapinkezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy placebo-terápiára randomizálták, az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve. Az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns mértékben előnyösebb volt a mánia vagy a depressio kiújulását tekintve is.

Egy második, 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melybe a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapin és lítium kombinált kezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy lítium monoterápiára randomizálták, az olanzapin statisztikailag nem volt kevésbé hatásos, mint a lítium a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve (olanzapin 30,0%, lítium 38,3%; $p=0,055$).

Egy 18 hónapig tartó kombinációs terápiás vizsgálatban, melybe olanzapin és egy hangulatstabilizáló készítmény kombinációjával (lítiummal vagy valproáttal) egyensúlyba került mániás vagy kevert epizódban lévő betegeket vontak be, az olanzapin hosszútávú együttes adása lítiummal vagy valproáttal statisztikailag nem volt szignifikánsan hatásosabb a lítium vagy valproát monoterápiához képest a bipoláris epizód kiújulásának késleltetésében, melyet a tüneti (diagnosztikus) kritériumok szerint határoztak meg.

Gyermekek

Kontrollos hatásossági adatok serdülők körében (13-17 éves korban) rövid távú, schizophreniában (6 hét) és bipoláris zavarhoz társuló mániában (3 hét) végzett vizsgálatokra korlátozódnak, a vizsgálatokba kevesebb, mint 200 serdülőt vontak be. Az olanzapint flexibilis adagolásban alkalmazták, 2,5 mg kezdeti adaggal és napi 20 mg-os adagig terjedően. Az olanzapinkezelés ideje alatt a serdülők súlygyarapodása szignifikáns mértékben nagyobb volt, mint a felnőtteké. Az éhomi teljes koleszterin, LDLkoleszterin, triglicerid és prolaktinszintek változásainak mértéke (lásd 4.4 és 4.8 pont) serdülőknél nagyobb volt, mint a felnőtteknél. Nincsenek kontrollos adatok a terápiás hatás fenntartására vagy a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.4 és 4.8 pont). A hosszú távú biztonságosságra vonatkozó információ elsősorban nyílt, nem kontrollos adatokra korlátozódik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az olanzapin per os alkalmazást követően jól felszívódik, a plazmacsúcskoncentrációját a bevételt követő 58. órában éri el. Felszívódását az étkezés nem befolyásolja. A teljes per os alkalmazás biohasznosulása az intravénáshoz képest nem ismeretes.

Eloszlás

A vérplazmában az (kb. 7-1000 ng/ml koncentrációig terjedő) olanzapin mintegy 93%-a fehérjékhez kötődött. Az olanzapin elsősorban albuminhoz és a savanyú α_1 -glikoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

Az olanzapin a májban konjugáció és oxidáció útján metabolizálódik. Fő keringő metabolitja, a 10-N-glukuronid származék, nem jut át a véragy gáton. Metabolitjai, az N-dezmetil- és a 2-hidroximetil származékai, melyek a citokróm-P450-CYP1A2 és P450-CYP2D6 enzimek közreműködésével képződnek, állatkísérletekben szignifikánsan kisebb *in vivo* farmakológiai hatásúak, mint az olanzapin. A farmakológiai hatást nagyrészt az anyavegyület fejt ki.

Elimináció

Per os alkalmazást követően egészséges egyéneknél az olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje és clearance értéke a nemtől és az életkortól függően változik.

Egészséges időskorú egyéneknél (65 éves kor felett) az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt (51,8 óra, míg a fiatalabbaknál 33,8 óra) és a clearance csökkent (17,5 versus 18,2 l/óra). Az időskorúaknál észlelt farmakokinetikai variabilitás a fiatalabb populáció határértékein belül van.

65 évesnél idősebb 44 schizophreniás beteg esetében az alkalmazott 520 mg/nap adag olanzapin kapcsán megfigyelt nemkívánatos események nem különböztek a fiatalabb populációnál megfigyeltektől.

Nők esetében a per os alkalmazott olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje a férfiakhoz képest kissé hosszabb volt (36,7 versus 32,3 óra) és a clearance csökkent (18,9 versus 27,3 l/óra). Azonban a női betegek esetén (n=467) 520 mg olanzapin szedésekor tapasztalt biztonságossági profil hasonló volt a férfiakéhoz (n=869).

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegekben (kreatinin clearance < 10 ml/perc) egészséges egyénnel összehasonlítva az átlagos eliminációs felezési idők és a készítmény clearance között nem volt szignifikáns különbség (37,7 versus 32,4 óra ill. 21,2 versus 25,0 l/óra). Az izotóppal jelölt olanzapinnak kb. 57%a jelenik meg a vizeletben, főként metabolitok formájában.

Májkárosodás

Egy, a beszűkült májműködés hatását értékelő kisméretű vizsgálatban, amelyben 6, klinikailag jelentős (Childs Pugh A (n = 5) és B (n = 1)) cirrhosisban szenvedő beteg vett részt, azt találták, hogy a májkárosodás csekély hatással van a szájon át alkalmazott olanzapin (egyszeri 2,5 – 7,5 mg dózis) farmakokinetikájára. Egyhe és közepesen súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknek kismértékben növekedett a szisztémás clearance és rövidebb lett az eliminációs felezési idő, a májműködési zavar nélküli betegekhez képest (n = 3). Több dohányzó volt a cirrhosisban szenvedő betegek között (4/6; 67%), mint a májműködési zavar nélküli csoportban (0/3; 0%).

Dohányzás

Nemdohányzó nőknél és férfiaknál az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt és a clearance csökkent a dohányzókéhoz képest (38,6 versus 30,4 óra, illetve 18,6 versus 27,7 l/óra).

Fiatalokban, férfiakban, illetve dohányzóknál az olanzapin eliminációja gyorsabb az idősebbekhez, a nőkhöz, illetve a nemdohányzókhöz viszonyítva. Az életkor, a nem és a dohányzás azonban az egyéni különbségekhez képest csak csekély mértékben befolyásolja az olanzapin farmakokinetikáját.

Kaukázusi, japán és kínai betegek vizsgálatakor a három populáció között nem találtak különbséget az olanzapin farmakokinetikájában.

Gyermekek

Serdülők (13-17 éves korig): Az olanzapin farmakokinetikája hasonló serdülőkben és felnőttekben. A klinikai vizsgálatok során az átlagos olanzapin expozíció kb. 27%-kal magasabb volt serdülőkben. A serdülők és felnőttek közötti demográfiai különbségek közé tartozik, hogy a serdülőknek alacsonyabb a testsúlya és kevesebben dohányoztak közülük. Ezek a tényezők talán hozzájárulnak a serdülőkben észlelt magasabb átlagos expozícióhoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás (egyszeri adag esetében)

Az orális alkalmazást követő toxicitás jelei rágsálóknál jellemzőek voltak a hatékony neuroleptikumokéra: az aktivitás csökkenése, coma, tremor, clonusos görcsök, salivatio és csökkent súlygyarapodás. A median letális dózis kb. 210 mg/ttkg (egereknek) illetve 175 mg/ttkg (patkányoknak) volt. Kutyák esetében 100 mg/ttkg egyszeri per os adagot alkalmazva nem fordult elő mortalitás. A klinikai tünetek között sedatio, ataxia, tremor, szapora szív működés, nehézlégzés, miosis és anorexia szerepelt. Majmoknál 100 mg/ttkgig terjedő egyszeri orális adagok kimerültséggel jártak, magasabb dózis esetén tudatzavart figyeltek meg.

Ismételt dózisú toxicitás

Egerekben végzett, 3 hónapig tartó, valamint patkányokban és kutyákban végzett, egy évig tartó vizsgálatok során főként a központi idegrendszer depresszióját, antikolinerg hatást és perifériás haematológiai eltéréseket észleltek. A kísérleti állatoknál a központi idegrendszer depressziójához

tolerancia fejlődött ki. Magas dózisoknál a növekedés paraméterei csökkentek. Patkányoknál a magasabb prolaktinszint kapcsán reverzibilis ovarium és uterus súlycsökkenést, valamint a vaginális epithelium és az emlőmirigy reverzibilis morfológiai változásait észlelték.

Hematológiai toxicitás

Hematológiai parameterekre gyakorolt hatás mindegyik fajnál megfigyelhető volt, úgymint a keringő leukocyták dózistól függő csökkenése az egerekben és a keringő leukocyták nem specifikus csökkenése patkányokban; bár csontvelőt károsító cytotoxicitásra nem volt bizonyíték. Kutyáknál, melyeket 8 vagy 10 mg/kg/nap olanzapinnal kezeltek, reverzibilis neutropenia, thrombocytopenia vagy anaemia alakult ki (a teljes olanzapin adag [AUC] 1215-ször nagyobb volt, mint az emberi használat során alkalmazott 12 mg-os dózis esetében). Cytopeniás kutyákban a csontvelő és proliferáló sejtjeivel kapcsolatosan nem voltak mellékhatások.

Reproduktív toxicitás

Az olanzapinnak nem volt teratogén hatása. A sedatio befolyásolta a hím patkányok párosodását. 1,1 mg/ttkg adagolás (a maximális humán adag háromszorosa) befolyásolta az oestrus ciklusát és 3 mg/ttkg (a maximális humán adag kilencszerese) patkányokban érintette a reprodukciós paramétereket. Olanzapinnal kezelt patkányok utódainál a magzati fejlődés lassúbb volt, és az utódok aktivitása átmenetileg csökkent.

Mutagenitás

A teljes körű standard tesztek során, melyek között szerepelt a bakterialis mutációs teszt és *in vitro*, valamint orális *in vivo* emlős tesztek is, az olanzapin nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek.

Karcinogenitás

Az egereknél és patkányoknál végzett orális olanzapin vizsgálatok eredményei alapján a készítmény nem carcinogen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktózmonohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kukoricakeményítő
Magnéziumsztearát

Tablettabevonat

Hipromellóz
Hidroxipropilcellulóz
Makrogol 8000
Titándioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 db, 56 db vagy 98 db filmtabletta alumínium/alumínium buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/002-003
EU/1/10/635/015

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10.06.2010

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 7,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

7,5 mg olanzapin filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 189,50 mg laktóz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kerek, fehér, mindkét oldalán domború, filmbevonattal ellátott tabletták, az egyik oldalán 'APO' a másik oldalán '7.5', felette 'OLA' jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

Az olanzapin schizophrenia kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akik a kezdeti terápiára jól reagáltak, az olanzapin a klinikai javulás fenntartásában is hatékonynak bizonyult a fenntartó kezelés alatt.

Az olanzapin közepes fokú, illetve súlyos mániás epizód kezelésére javallt.

Az olanzapin a visszaesés megelőzésére is javallt azoknál a bipoláris zavarban szenvedő betegeknél, akik a mániás epizód során reagáltak az olanzapinkezelésre (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

Schizophrenia: Az olanzapin ajánlott kezdő dózisa 10 mg/nap.

Mániás epizód: kezdő dózis monoterápiában 15 mg/nap egyszeri adagban, vagy kombinált terápiában 10 mg/nap (lásd 5.1 pont).

A visszaesés megelőzése bipoláris zavarban: Az ajánlott kezdő dózis 10 mg/nap. Azoknál a betegeknél, akik a mániás epizód kezelésére olanzapint kapnak, a visszaesés megelőzésére ugyanekkora dózissal a terápia folytatása javasolt. Ha egy újabb mániás, kevert vagy depresszív epizód lép fel, az olanzapin-kezelést folytatni kell (a dózis megfelelő kiválasztásával), a hangulati tüneteknek klinikailag megfelelő kiegészítő terápiával, ha klinikailag indokolt.

Schizophrenia, mániás epizód és a bipoláris zavar kiújulásának megelőzésének kezelése során a napi adagot az egyéni klinikai kép alapján lehet módosítani az 520 mg/nap dózistartományban. Az ajánlott kezdő dózisonál nagyobb adagot csak a klinikai állapot megfelelő újraértékelése után tanácsos adni és rendszerint legalább 24 órás időközönként történjen.

Az olanzapin étkezéstől függetlenül szedhető, mivel a táplálék nem befolyásolja a felszívódását. A kezelés befejezésekor megfontolandó az adagok fokozatos csökkentése.

Speciális populációk

Idős ek

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg/nap) általában nem szükséges, azonban 65 éves és idősebb betegek esetében mérlegelendő, ha klinikai tényezők indokolják (lásd 4.4 pont).

Vese és/vagy májkárosodás

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg) alkalmazása mérlegelendő ilyen betegeknél. Közepes fokú májelégtelenség (cirrhosis, ChildPugh stádium A vagy B) eseteiben a kezdő dózis 5 mg legyen, amit csak kellő elővigyázatossággal ajánlott emelni.

Dohányzók

A kezdő dózist és a dózistartományt nem indokolt rutinszerűen módosítani a nemdohányzók esetén a dohányzókhoz képest. A dohányzás fokozhatja az olanzapin metabolizmusát. Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség esetén megfontolható az olanzapin adagjának emelése (lásd 4.5 pont).

Amennyiben egyszerre több tényező is jelen van, ami a metabolizmust lassíthatja (női nem, idős kor, nemdohányzás), alacsonyabb kezdő adagot tanácsos választani, és ezen betegeknél a dózis emelése (amennyiben szükséges), óvatosságot igényel.

(Lásd 4.5 és 5.2 pont)

Gyermekek

Az olanzapin nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt. Serdülő betegek bevonásával történt rövid ideig tartó vizsgálatokban nagyobb mértékű testtömeg-növekedést, lipidszint- és prolaktinszint-változásokat jelentettek, mint a felnőtt betegek vizsgálataiban (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Zárt zugú glaucoma ismert kockázata.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az antipszichotikus kezelés során a beteg klinikai állapotának javulása több naptól néhány hétig tarthat. Ezen időszak alatt a beteget szorosan ellenőrizni kell.

Demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarok

Az olanzapin alkalmazása a mortalitás növekedése, valamint a cerebrovasculáris katasztrófa kockázata miatt demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarokban szenvedő betegeknél nem javasolt. A demenciával kapcsolatos pszichózisban és/vagy viselkedési zavarban szenvedő idős betegek (átlagos életkor 78 év) placebokontrollos (6-12 hét időtartamú) klinikai vizsgálataik során az olanzapinnal kezelt betegek halálozásának incidenciája kétszer magasabb volt a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben: 3,5% vs. 1,5%). A halálozás magasabb incidenciája nem függött össze az olanzapin adagjával (az átlagos napi adag 4,4 mg) vagy a kezelés időtartamával. Azok a kockázati tényezők, amelyek ebben a betegpopulációban hajlamosíthatnak a mortalitás növekedésére, a következők: >65 év feletti életkor, dysphagia, sedatio, alultápláltság és dehidráció, tüdőbetegségek (pl. pneumonia aspirációval vagy anélkül) vagy benzodiazepinek egyidejű használata. Azonban az olanzapinnal kezelt betegek halálozási incidenciája ezektől a kockázati tényezőktől függetlenül magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeké.

Ugyanezen klinikai vizsgálatok során cerebrovasculáris nemkívánatos eseményeket jelentettek (pl. stroke, transiens ischaemiás attack), melyek között halálos kimenetelűek is voltak. Az olanzapinnal kezelt betegeknél a cerebrovasculáris nemkívánatos események incidenciája háromszor magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben: 1,3% vs 0,4%). Minden, olanzapinnal és placebóval kezelt betegnél, akinél cerebrovasculáris esemény jelentkezett, voltak előzetesen fennálló

kockázati tényezők. A >75 év feletti életkor és a vascularis/kevert demencia – az olanzapinkezelés tekintetében – a cerebrovascularis nemkívánatos események szempontjából kockázati tényezőknek bizonyultak. Az olanzapin hatásossága nem volt bizonyított ezekben a vizsgálatokban.

Parkinson-kór

Parkinson-kóros betegeknel a dopaminagonista kiváltotta pszichózis kezelésére az olanzapin alkalmazása nem javasolt. A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran jelezték a Parkinson-kór tünetegyüttesének és a hallucinációknak a romlását, gyakrabban, mint placebokezelés mellett (lásd 4.8 pont), és a pszichotikus tünetek kezelésében az olanzapin nem volt hatékonyabb a placebónál. Ezekben a vizsgálatokban kezdeti követelmény volt, hogy a betegek állapota a Parkinson elleni (dopaminagonista) gyógyszerek legalacsonyabb hatékony adagja mellett stabil legyen, és az egész vizsgálat során ugyanazokat a Parkinson elleni gyógyszereket és adagolásokat kapják. Az olanzapinkezelést napi 2,5 mg-os adaggal kezdték és a vizsgáló megítélése alapján legfeljebb napi 15 mg-os adagig titrálták.

Neurolepticus malignus syndroma (NMS)

Az NMS egy potenciálisan életveszélyes állapot, melyet a neuroleptikumok alkalmazásával kapcsolatban írtak le. NMS előfordulását ritkán olanzapinkezelés kapcsán is jelentettek. Az NMS klinikai jelei: hyperpyrexia, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot és a vegetatív instabilitás jelei (szabálytalan pulzus vagy ingadozó vérnyomás, tachycardia, verejtékezés és cardialis dysrhythmia). A további jelek közé tartozhat az emelkedett kreatinfoszfokináz szint, a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. NMSra jellemző jelek és tünetek észlelésekor, illetve ismeretlen eredetű, az NMS klinikai megnyilvánulásai nélkül fennálló magas láz esetén minden neuroleptikumnak, köztük az olanzapinnak az adagolását is fel kell függeszteni.

Hyperglykaemia és diabetes

Nem gyakran beszámoltak hyperglykaemiáról és/vagy diabetes kialakulásáról vagy exacerbatiójáról, amely esetenként ketoacidosisal vagy kómával szövődött és néhány esetben halállal végződött (lásd 4.8 pont). Néhányszor beszámoltak ezt megelőző testsúlynövekedésről, ami hajlamosító tényező lehet.

Megfelelő klinikai ellenőrzés ajánlott az antipszichotikumokra vonatkozó irányelvek szerint, pl. a vércukorszint mérése a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően évente. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel (beleértve az Olanzapin Apotexet) kezelt betegeknel figyelni kell a hyperglykaemia okozta panaszokat és tüneteket (mint a polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), és a diabeteses betegeket, illetve a diabetes kockázati tényezőivel rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, hogy vércukorszint szabályozásuk nem rosszabbodott. Rendszeresen ellenőrizni kell a testtömeget, pl. a kezelés megkezdése előtt, 4, 8 és 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően negyedévente.

Lipidszintek változásai

Placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a lipidszintek nemkívánatos változásait észlelték az olanzapinnal kezelt betegeknel (lásd 4.8 pont). A lipidszintek változásait klinikailag megfelelő módon kell kezelni, különösen a dyslipidaemiás betegeknel és a lipidanyagcsere-zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknel. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel kezelt betegeknel (beleértve az Olanzapin Apotexet) az antipszichotikumokra vonatkozó irányelveknek megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a lipidszinteket, pl. a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően 5 évente.

Antikolinerg hatás

Míg az olanzapin *in vitro* antikolinerg hatást mutatott, a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok szerint az ezzel összefüggő események incidenciája alacsony volt. Mindazonáltal, mivel kísérőbetegségekben szenvedő betegek olanzapinkezelésével kapcsolatban kevés a klinikai tapasztalat, ezért óvatosság szükséges prostata hypertrophiában, paralytikus ileusban és hasonló állapotokban.

Májműködés

Gyakran megfigyelték a hepatikus aminosztransferázok, ALT, AST átmeneti, tünetmentes megemelkedését, különösen a kezelés kezdetén.

Az olyan betegeknél, akiknél az ALT és/vagy az AST emelkedett, akiknél a májkárosodás okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, akiknél a máj korlátozott funkcionális rezervkapacitásával járó állapot áll fenn, és az olyan betegeknél, akiket potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel kezeltek, elővigyázatosság szükséges és kontrollvizsgálat elvégzéséről kell gondoskodni. Amennyiben hepatitis igazolható (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást), az olanzapinkezelést abba kell hagyni.

Neutropenia

Elővigyázatosság szükséges a következő esetekben: bármely okból kialakult leukopenia és/vagy neutropenia, ismerten neutropeniát okozó gyógyszeres kezelés, gyógyszer által kiváltott csontvelődepresszió/toxicitás a kórelőzményben, társbetegség által kiváltott csontvelődepresszió, sugár vagy kemoterápia, hypereosinophiliával járó vagy myeloproliferatív kórképek. Olanzapin és valproát együttes alkalmazásakor gyakran írtak le neutropéniát (lásd 4.8 pont).

A kezelés abbahagyása

Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően ritkán ($\geq 0,01\%$ és $< 0,1\%$) a következő akut tünetekről számoltak be: verejtékezés, álmatlanság, tremor, nyugtalanság, hányinger vagy hányás.

QT szakasz

Klinikai vizsgálatokban jelentős QTc megnyúlás (Fridericia szerinti QT korrekció [QTcF] ≥ 500 millisecondum [msec] bármikor a vizsgálat során, azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor a QTcF < 500 msec volt) nem gyakran ($0,1\%$) fordult elő az olanzapinnal kezelt betegeknél, és a társuló cardialis eseményekben nem volt szignifikáns eltérés a placebocsoportéhoz képest. Azonban kellő körültekintés szükséges, ha az olanzapint egyéb QTc-megnyúlást okozó gyógyszerrel adják együtt, különösen idős korban, valamint veszélyes hosszú QT-szindrómás betegeknél, pangásos szívelégtelenségben, szívizom hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában.

Thromboembolisatio

Az olanzapinkezelés és a vénás thromboembolisatio (VTE) időbeni összefüggéséről nem gyakran ($\geq 0,1\%$ és $< 1\%$) beszámoltak. A vénás thromboembolisatio és az olanzapinkezelés között oki összefüggést nem állapítottak meg. Mindazonáltal, mivel a schizophreniában szenvedő betegeknél gyakran észlelhetők a vénás thromboembolisatio szerzett kockázati tényezői, a vénás thromboembolisatio minden lehetséges rizikófaktorát (pl. a betegek immobilizációját) azonosítani kell, és preventív lépéseket kell tenni.

Általános központi idegrendszeri hatás

Az olanzapin központi idegrendszeri hatásai miatt a centrálisan ható egyéb gyógyszerekkel és alkohollal való együttes adásakor óvatosság szükséges. Az olanzapin *in vitro* mutatott dopaminantagonista hatása miatt antagonizálhatja a direkt vagy indirekt dopaminagonisták hatását.

Görcsrohamok

Olanzapint csak kellő körültekintéssel szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsroham vagy a görcsküszöböt csökkentő tényezők szerepelnek. Olanzapinnal kezelt betegeknél nem gyakran írtak görcsrohamok előfordulását. A legtöbb ilyen esetben szerepelt az anamnézisben görcsroham vagy annak rizikófaktorai.

Tardív dyskinesia

Az egy évig vagy ennél rövidebb ideig tartó összehasonlító vizsgálatokban olanzapin esetében a kezelés során kialakuló dyskinesia incidenciája statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindazonáltal, hosszan tartó expozíció során a tardív dyskinesia kialakulásának kockázata növekszik, ezért a tardív dyskinesia jeleinek vagy tüneteinek észlelése esetén mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését vagy a kezelés abbahagyását. A terápia megszüntetése után ezek a tünetek átmenetileg súlyosbodhatnak, vagy éppenséggel csak utána jelentkezhetnek.

Orthostaticus hypotonia

Orthostaticus hypotoniát észleltek ritkán idős betegeknél az olanzapinnal végzett klinikai vizsgálatok során. 65 éves kor feletti betegeknél a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt.

Hirtelen szívhalál

Az olanzapin forgalomba hozatalát követő jelentésekben hirtelen haláleseteket írtak le az olanzapint alkalmazó betegeknél. Egy retrospektív obszervációs kohorsz vizsgálatban az olanzapinnal kezelt betegeknél megközelítőleg kétszeres volt a feltételezett hirtelen szívhalál kockázata azokhoz a betegekhez képest, akik nem szedtek antipszichotikumokat. A vizsgálatban az olanzapin kockázata hasonló volt egy összesített elemzésben szereplő, atípusos antipszichotikumok kockázatához.

Gyermekek

Az olanzapin alkalmazása nem javallt gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknek. 1317 éves beteget bevonó vizsgálatok során többféle mellékhatást jelentettek, beleértve a hízást, változásokat a metabolikus paraméterekben és a prolaktinszintek emelkedéseit (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Laktóz

Az Olanzapin Apotex filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az olanzapin hatását befolyásoló potenciális interakciók

Az olanzapin a CYP1A2n keresztül metabolizálódik, ezért olyan vegyületek, melyek kifejezetten ezt az izoenzimet indukálják vagy gátolják, befolyásolhatják az olanzapin farmakokinetikáját.

CYP1A2 indukció

Dohányzás, valamint karbamazepinkezelés fokozhatja az olanzapin metabolizmusát, ami csökkent olanzapinkoncentrációhoz vezethet. Csak enyhe, illetve közepes mértékű olanzapin clearance növekedést észleltek. Ennek klinikai következményei valószínűleg nem jelentősek, de javasolt a klinikai monitorozás, és szükség esetén megfontolandó az olanzapin adag emelése (lásd 4.2 pont).

CYP1A2 gátlás

A fluvoxamin, ami specifikus CYP1A2 inhibitor, szignifikánsan gátolja az olanzapin metabolizmusát. Fluvoxamin alkalmazását követően az olanzapin C_{max} értéke nemdohányzó nőknél átlagosan 54%-kal, dohányzó férfiaknál 77%-kal nőtt. Az olanzapin AUC értékének átlagos növekedése sorrendben 52%, ill. 108% volt. Fluvoxamint vagy bármely más CYP1A2 aktivitást gátló szert, pl. ciprofloxacint szedő betegeknél megfontolandó az alacsonyabb kezdő olanzapin dózis alkalmazása. Amennyiben CYP1A2 inhibitor kezelést kezdenek a betegnél, mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését.

Csökkent biohasznosulás

Az aktív szén 50-60%-kal csökkenti a per os alkalmazott olanzapin biohasznosulását, ezért az olanzapin bevétele előtt vagy után legalább 2 órával kell alkalmazni.

A CYP2D6 inhibitor hatású fluoxetin, valamint savközömbösítők (alumínium, magnézium) vagy cimetidin egyszeri adagja nem befolyásolták jelentősen az olanzapin farmakokinetikáját.

Az olanzapin lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre

Az olanzapin antagonizálhatja a direkt és indirekt dopaminagonisták hatását.

Az olanzapin *in vitro* nem gátolja a fő CYP450 izoenzimeket (pl. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Így különösebb interakció nem várható, amit az *in vivo* vizsgálatok is igazoltak, melyek során az olanzapin nem befolyásolja a triciklikus antidepresszánsok (melyek főként a CYP2D6on keresztül

metabolizálódnak), a warfarin (CYP2C9), a teofillin (CYP1A2) és a diazepam (CYP3A4 és 2C19) metabolizmusát.

Az olanzapin lítiummal vagy biperidennel való együttadás esetén nem írtak le interakciót.

A valproát plazmaszintjének monitorozásakor észlelt adatok nem utalnak arra, hogy egyidejű olanzapinkezelés bevezetése után a valproát adagját módosítani kellene.

Általános központi idegrendszeri hatás

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik alkoholt fogyasztanak vagy olyan gyógyszereket kapnak, melyek a központi idegrendszer depresszióját válthatják ki.

Demenciában szenvedő Parkinson-kóros betegeknél az olanzapin egyidejű alkalmazása Parkinson-kór elleni gyógyszerekkel nem javasolt (lásd 4.4 pont).

QTc szakasz

Óvatosság szükséges, ha az olanzapint olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél nem végeztek célzott és megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokat. Amennyiben az olanzapinnal kezelt beteg a terápia ideje alatt terhes lesz vagy terhességet tervez, értesítse kezelőorvosát. Mindazonáltal, mivel a humán tapasztalat korlátozott, terhesség alatt az olanzapin csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny indokolja a magzat lehetséges kockázatát.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve az olanzapint) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, izomtónus fokozódás, izomtónus csökkenés, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Szoptatás

Egészséges szoptató nőknél végzett klinikai vizsgálatban az olanzapin kiválasztódott az anyatejbe. A becslések szerint a csecsemők átlagos expozíciója (mg/kg) steady state állapotban az anya olanzapin adagjának (mg/kg) 1,8%-a volt. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne szoptassák a csecsemőt, ha olanzapint szednek.

Termékenység

A termékenységre gyakorolt hatások nem ismertek (lásd 5.3 pontban a preklinikai információt).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynél a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az olanzapin aluszékonyságot és szédülést okozhat, ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetés és a veszélyes gépek kezelésének kockázatára.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

A klinikai vizsgálatok során az olanzapin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt leggyakoribb (a betegek $\geq 1\%$ -ánál észlelt) mellékhatás az aluszékonyság, súlygyarapodás, eosinophilia, prolaktin, koleszterin, vércukor és trigliceridszintek emelkedése (lásd 4.4 pont), glucosuria, étvágyfokozódás, szédülés, akathisia, parkinsonismus, leukopenia, neutropenia (lásd 4.4 pont), dyskinesia, orthostaticus hypotonia, antikolinerg hatások, a hepatikus aminoszterferázok átmeneti, tünetmentes emelkedése

(lásd 4.4 pont), kiütés, gyengeség, fáradtság, láz, arthralgia, emelkedett alkalikus foszfatazszint, magas gamma-glutamiltranszferázszint, magas húgysavszint, magas kreatinin-foszfokinázszint és oedema volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat a spontán jelentésekből származó és a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat és laboratóriumi vizsgálati eredményeit sorolja fel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
	Eosinophilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Thrombocytopenia ¹¹	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
		Túlérzékenység ¹¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Testtömeg-növekedés ¹	Koleszterinszint emelkedése ^{2,3} Vércukorszintek emelkedése ⁴ Trigliceridszint emelkedése ^{2,5} Glucosuria Étvágyfokozódás	Diabetes kialakulása vagy exacerbációja, esetenként ketoacidosis vagy kómával szövődve, beleértve néhány halállal végződő esetet (lásd 4.4 pont) ¹¹	Hypothermia ¹²	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Aluszékonyság	Szédülés Akathisia ⁶ Parkinsonizmus ⁶ Dyskinesia ⁶	Görcsrohamok, amelyek kapcsán a legtöbb esetben az anamnézisben szereplő görcsrohamról vagy a görcsrohamok kockázati tényezőiről számoltak be ¹¹ Dystonia (beleértve az oculogyriát is) ¹¹ Tardiv dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysarthria Dadogás ¹¹ Nyugtalan láb szindróma ¹¹	Neuroleptikus malignus szindróma (lásd 4.4 pont) ¹² A kezelés leállítását követő tünetek ^{7, 12}	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
		Bradycardia QTc-megnyúlás (lásd 4.4 pont)	Kamrai tachycardia/fibrilláció, hirtelen bekövetkező halál (lásd 4.4 pont) ¹¹	
Érbetegségek és tünetek				
Orthostatikus hypotonia ¹⁰		Thromboembolia (beleértve a pulmonalis		

		emboliát és mélyvénás thrombosit is) (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
		Orrvérzés ⁹		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	Enyhe, átmeneti antikolinerg hatások beleértve a székrekedést és szájszárazságot	Hasi distensio ⁹ Fokozott nyáleválasztás ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
	Hepatikus aminotranszferázok (ALT, AST) aktivitásának átmeneti, tünetmentes emelkedése, leginkább a kezelés elején (lásd 4.4 pont)		Hepatitis (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást) ¹¹	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
	Kiütés	Fényérzékenységi reakció Hajhullás		Eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
	Arthralgia ⁹		Rhabdomyolysis ¹¹	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
		Vizelet inkontinencia Vizeletretenció Nehezebben induló vizeletürítés ¹¹		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				
				Újszülöttkori gyógyszermegvonási szindróma (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
	Erectilis dysfunctio férfiaknál Csökkent libidó-férfiaknál és nőknél	Amenorrhoea Emlők megnagyobbodása Galactorrhoea nőknél Gynaecomastia/emlők megnagyobbodása férfiaknál	Priapismus ¹²	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	Gyengeség Fáradtság Oedema			

	Láz ¹⁰			
--	-------------------	--	--	--

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Emelkedett prolaktinszintek ⁸	Alkalikus foszfatáz emelkedése ¹⁰ Magas kreatin-foszfokinázszint ¹¹ Magas gamma-glutamiltranszferáz-szint ¹⁰ Magas húgysavszint ¹⁰	Összbilirubinszint emelkedése		

¹ Klinikailag jelentős súlygyarapodást figyeltek meg minden kiindulási testtömeg index (BMI) kategóriában. Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 47 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (22,2%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (4,2%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (0,8%) volt. Hosszútávú (legalább 48 hetes) expozíció esetén nagyon gyakori volt a betegek expozíciót megelőző testtömegének $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ és $\geq 25\%$ os növekedése (64,4%, 31,7% illetve 12,3%).

² Az éhomi lipidértékek (összkoleszterin, LDLkoleszterin és trigliceridek) átlagos emelkedése nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél az olanzapin expozíciót megelőzően nem volt a lipid anyagcsere zavarára utaló lelet.

³ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,17$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 6,2$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 5,17 < 6,2$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 6,2$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,56$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek (≥ 7 mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi vércukorszint ($\geq 5,56 < 7$ mmol/l) magas szintre emelkedése (≥ 7 mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,69$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 2,26$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,69$ mmol/l $< 2,26$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 2,26$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁶ A klinikai vizsgálatok során a parkinsonismus és dystonia incidenciája szám szerint magasabb volt az olanzapinnal kezelt betegek körében, mint a placebocsoportban, azonban statisztikailag nem volt szignifikáns különbség. Az olanzapinnal kezelt betegekben ritkábban fordult elő parkinsonismus, akathisia és dystonia, mint a haloperidol titrált dózisaival kezeltéknél. Mivel az előzetesen fennálló individuális akut és tardív extrapyramidális mozgászavarokról nem áll rendelkezésre részletes információ, e pillanatban még nem jelenthető ki, hogy az olanzapin kisebb mértékben okoz tardív dyskinesziát és/vagy más tardív extrapyramidális tüneteket.

⁷ Az olanzapin kezelés hirtelen leállítását követően jelentettek akut tüneteket, mint pl. verejtékezést, álmatlanságot, tremort, nyugtalanságot, hányingert és hányást.

⁸ A legfeljebb 12 hétig tartó klinikai vizsgálatok során a vizsgálat megkezdésekor normál prolaktinszintű, olanzapinnal kezelt betegek megközelítőleg 30%-ánál haladták meg a prolaktinplazmakoncentrációk a normálérték felső határát. Ezeknek a betegeknél a többségénél az emelkedés általában enyhe volt, és a normálérték felső határának kétszerese alatt maradt.

⁹ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatás.

¹⁰ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban mért eredmények értékelése alapján.

¹¹ A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával meghatározott gyakorisággal jelentettek.

¹² A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával, a 95%-os konfidencia intervallum felső határértékénél becsült gyakorisággal jelentettek.

Hosszú távú expozíció (legalább 48 hét)

Az idő múlásával nőtt azon betegek aránya, akiknél a testtömegben, glükózértékben, teljes LDL/HDLkoleszterin értékben vagy a trigliceridértékekben kedvezőtlen, klinikailag szignifikáns változások léptek fel. Azoknál a felnőtt betegeknél, akik kezelése 912 hónapig tartott, az átlagos vércukorszint emelkedés mértéke kb. 46 hónap után lelassult.

További információk speciális populációkról

Demenciában szenvedő idős betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során az olanzapinkezelés a halálozás magasabb incidenciájával és cerebrovasculáris mellékhatásokkal társult a placebohoz képest (lásd 4.4 pont).

Ebben a betegcsoportban az olanzapin használatával kapcsolatos nagyon gyakori mellékhatások a járászavar és az elesések voltak. Gyakran figyeltek meg tüdőgyulladást, testhőmérséklet emelkedést, levertséget, erythemát, vizuális hallucinációkat és vizelet inkontinenciát.

Parkinson betegséggel összefüggő, gyógyszer(dopamin agonista) indukálta pszichózisban szenvedő betegek klinikai vizsgálatai során, a parkinsonos tünetegyüttes és a hallucinációk súlyosbodását figyelték meg nagyon gyakran és sűrűbben, mint placebo esetében.

Egy, a bipoláris mániában szenvedő betegek bevonásával készült klinikai vizsgálat során valproát és olanzapin együttes alkalmazása esetén a neutropenia incidenciája 4,1% volt, amit elősegíthetett a valproát magas vérszintje. Olanzapin és lítium vagy valproát együttes adásakor gyakrabban ($\geq 10\%$) fordult elő tremor, szájszárazság, étvágyfokozódás és súlygyarapodás. Gyakran jeleztek beszédzavart is. Olanzapin és lítium vagy divalproex együttes adásakor az akut (legfeljebb 6 hétig tartó) kezelés alatt a betegek 17,4%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése. Hosszú távú (legfeljebb 12 hónapig tartó) olanzapinkezelés során, amikor a bipoláris zavarban szenvedő betegek visszaesésének megakadályozása volt a cél, a betegek 39,9%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése.

Gyermekek

Az olanzapin nem javallt gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők kezelésére. Bár nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, melyek a serdülőket felnőttekkel hasonlították volna össze, a serdülők bevonásával végzett vizsgálatok adatait összehasonlították a felnőtt vizsgálatok adataival.

A következő táblázat azokat a mellékhatásokat foglalja össze, melyeket gyakrabban jelentettek serdülő (13-17 éves) betegeknél, mint felnőtteknél, illetve azokat a mellékhatásokat, melyeket csak serdülő betegek bevonásával végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során azonosítottak. Klinikailag jelentős súlygyarapodás ($\geq 7\%$) előfordulása gyakoribbnak tűnik a serdülő populációban a hasonló expozíciónak kitett felnőttekhez képest. A testtömeg gyarapodás nagysága és azon serdülő betegek aránya, akiknél klinikailag szignifikáns testtömeg gyarapodás lépett fel, nagyobb volt hosszútávú expozíció (legalább 24 hét) esetén, mint a rövid távú kezelésnél.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Súlygyarapodás ¹³ , emelkedett trigliceridszintek ¹⁴ , étvágyfokozódás. <i>Gyakori:</i> Emelkedett koleszterin szintek ¹⁵
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Sedatio (beleértve a hypersomniát, levertséget, aluszékonyságot).
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori:</i> Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Emelkedett hepatikus aminoszferázaktivitás (ALT/AST; lásd 4.4 pont)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei <i>Nagyon gyakori:</i> Összbilirubinszint csökkenése, emelkedett GGtaktivitás, emelkedett prolaktinszintek ¹⁶ .

¹³ Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 22 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (40,6%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (7,1%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (2,5%) volt. Hosszútávú (legalább 24 hetes) expozíció esetén a betegek 89,4%-ánál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ -kal, 55,3%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 15\%$ -kal és 29,1%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 25\%$ -kal.

¹⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,016$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,016$ mmol/l $< 1,467$ mmol/l) magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi koleszterin szint ($< 4,39$ mmol/l) magasra emelkedését ($\geq 5,17$ mmol/l) gyakran észlelték. Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 4,39 < 5,17$ mmol/l) magasra emelkedése ($\geq 5,17$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

¹⁶ A plazma prolaktinszintek emelkedését a serdülőkorú betegek 47,4%-ánál jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A túlادagolás kapcsán nagyon gyakran (incidencia: $> 10\%$) megfigyelhető tünetek közé tartozik a tachycardia, az agitatio/agresszivitás, a dysarthria, a különböző extrapyramidális tünetek és a sedatiótól a comaig terjedő csökkent éberségi szint.

A túlادagolás egyéb, orvosilag jelentős következményei közé tartozik a delírium, konvulzió, coma, esetleg neuroleptikus malignus szindróma, légzésdepresszió, aspiratio, hypertonia vagy hypotonia, szívritmuszavarok (a túlادagolások kevesebb, mint 2%-ánál) és keringés és légzés leállás. Közöltek fatális kimenetelt 450 mg akut túlادagolása esetén is, azonban leírtak túlélést megközelítőleg 2 g orális olanzapin akut túlادagolását követően is.

Kezelése

Az olanzapin specifikus antidotuma nem ismert. Hánytatás nem javasolt. A túlادagolás kezelésének szokásos eljárásai lehetnek indokoltak (gyomormosás, aktív szén alkalmazása). Az aktív szén használata az olanzapin biohasznosulását 50-60%-kal csökkentette.

A tüneti kezelést, valamint a vitális funkciók monitorozását a klinikai tünetek alapján kell végezni, beleértve a hypotonia és a keringésösszeomlás kezelését és a légzés támogatását. Adrenalin, dopamin vagy egyéb β receptor stimuláló sympathomimetikum alkalmazása kerülendő, mivel ronthatják a fennálló hypotoniát. A cardiovascularis rendszer monitorozása szükséges az esetleges ritmuszavarok észlelése érdekében. A szoros orvosi felügyeletet és a monitorozást a beteg felépüléséig kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszicholeptikumok, diazepinek, oxazepinek, tiazepinek és oxepinek, ATC kód N05AH03.

Farmakodinámiás hatások

Az olanzapin antipszichotikus, antimániás és hangulatstabilizáló gyógyszer, amely számos receptorrendszeren keresztül fejti ki széles farmakológiai hatását.

A preklinikai vizsgálatokban az olanzapin a szerotonin ($5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$), a dopamin (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), az M_1M_5 kolinerg muszkarinreceptorok, továbbá az α_1 adrenerg és a H_1 hisztamin receptorokhoz különböző mértékben kötődött ($K_i < 100$ nM). E receptorkötődési profilnak megfelelően állati viselkedési vizsgálatokban $5HT$, dopamin és kolinergantagonista hatásának bizonyult. *In vitro* és *in vivo* tesztekben az $5HT_2$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Az elektrofiziológiai vizsgálatok szerint az olanzapin szelektíven gátolta a mesolimbikus (A_{10}) dopaminerg rendszert, míg csekély hatása volt a striatalis (A_9) extrapiramidális rendszer motoros tevékenységére. Az olanzapin kisebb, catalepsiát még nem okozó adagban (mely effektus a motoros mellékhatásokra utalna) alkalmazva csökkentette a kondicionált elkerülési viselkedésválaszt, mely az antipszichotikus aktivitás jelzője. Néhány más antipszichotikus szertől eltérően az olanzapin "anxiolytikus" tesztben növeli a válaszadást.

Egészséges önkénteseknél egyszeri orális 10 mg adaggal végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálat során az olanzapin az $5HT_{2A}$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Ezenfelül, a schizophreniás betegeknek végzett SPECT (egyfotonemissziós számítógépes tomográfia) vizsgálat kimutatta, hogy az olanzapinra reagáló betegeknek a striatalis D_2 dopamin receptorok gátlása kisebb mértékű volt, mint néhány egyéb antipszichotikumra és risperidonra reagáló betegnél, míg a receptorgátlás hasonló volt a klozapinra reagáló betegnél.

Klinikai hatásosság

Kettő, két placebóval kontrollált vizsgálatban és kettő, három komparátorral kontrollált, összesen több mint 2900, mind pozitív, mind negatív tünetekkel bíró schizophreniás beteget bevonó klinikai vizsgálatban az olanzapinhoz mind a pozitív, mind a negatív tünetek vonatkozásában statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás társult.

Egy multinacionális, kettősvak, összehasonlító vizsgálatban, amelybe schizophreniában, schizoaffektív és rokon természetű betegségekben szenvedő betegeket ($n=1481$) vontak be, akik különböző mértékben társuló depresszív tüneteket mutattak (a Montgomery-Asberg depressziós skálán a kiindulási érték 16,6 volt), a prospektív szekunder analízis a hangulati pontszámok statisztikailag szignifikáns ($p=0,001$) javulását igazolta az olanzapin esetében (6,0), összehasonlítva a haloperidollal (3,1).

Bipoláris zavar mániás vagy kevert epizódjában 3 hetes kezelést követően az olanzapin a placebónál és a valproinsav nátriumsójánál (divalproex) hatékonyabbnak bizonyult a mániás tünetek csökkentésében. A mániás és depresszív tünetek mérséklődésének arányát tekintve az olanzapin hatékonysága a 6. és 12. héten hasonló volt a haloperidoléhoz. Lítiummal vagy valproáttal minimum 2 hétig kezelt betegeknél a terápia 10 mg olanzapinnal történő kiegészítése (az olanzapin lítiummal vagy valproáttal történő együttes adagolása) a mániás tüneteket jobban csökkentette, mint a lítium vagy valproát monoterápia a 6. hét után.

Egy 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melyben a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapinkezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy placeboterápiára randomizálták, az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve. Az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns mértékben előnyösebb volt a mánia vagy a depressio kiújulását tekintve is.

Egy második, 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melybe a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapin és lítium kombinált kezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy lítium monoterápiára randomizálták, az olanzapin statisztikailag nem volt kevésbé hatásos, mint a lítium a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve (olanzapin 30,0%, lítium 38,3%; $p=0,055$).

Egy 18 hónapig tartó kombinációs terápiás vizsgálatban, melybe olanzapin és egy hangulatstabilizáló készítmény kombinációjával (lítiummal vagy valproáttal) egyensúlyba került mániás vagy kevert epizódban lévő betegeket vontak be, az olanzapin hosszútávú együttes adása lítiummal vagy valproáttal statisztikailag nem volt szignifikánsan hatásosabb a lítium vagy valproát monoterápiához képest a bipoláris epizód kiújulásának késleltetésében, melyet a tüneti (diagnosztikus) kritériumok szerint határoztak meg.

Gyermekek

Kontrollos hatásossági adatok serdülők körében (13-17 éves korban) rövid távú, schizophreniában (6 hét) és bipoláris zavarhoz társuló mániában (3 hét) végzett vizsgálatokra korlátozódnak, a vizsgálatokba kevesebb, mint 200 serdülőt vontak be. Az olanzapint flexibilis adagolásban alkalmazták, 2,5 mg kezdeti adaggal és napi 20 mg-os adagig terjedően. Az olanzapinkezelés ideje alatt a serdülők súlygyarapodása szignifikáns mértékben nagyobb volt, mint a felnőtteké. Az éhomi teljes koleszterin, LDLkoleszterin, triglicerid és prolaktinszintek változásainak mértéke (lásd 4.4 és 4.8 pont) serdülőknél nagyobb volt, mint a felnőtteknél. Nincsenek kontrollos adatok a terápiás hatás fenntartására vagy a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.4 és 4.8 pont). A hosszú távú biztonságosságra vonatkozó információ elsősorban nyílt, nem kontrollos adatokra korlátozódik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az olanzapin per os alkalmazást követően jól felszívódik, a plazmacsúcskoncentrációját a bevételt követő 58. órában éri el. Felszívódását az étkezés nem befolyásolja. A teljes per os alkalmazás biohasznosulása az intravénáshoz képest nem ismeretes.

Eloszlás

A vérplazmában az (kb. 7-1000 ng/ml koncentrációig terjedő) olanzapin mintegy 93%-a fehérjékhez kötődött. Az olanzapin elsősorban albuminhoz és a savanyú α_1 -glikoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

Az olanzapin a májban konjugáció és oxidáció útján metabolizálódik. Fő keringő metabolitja, a 10-N-glukuronid származék, nem jut át a véragy gáton. Metabolitjai, az N-dezmetil- és a 2-hidroximetil származékai, melyek a citokróm-P450-CYP1A2 és P450-CYP2D6 enzimek közreműködésével képződnek, állatkísérletekben szignifikánsan kisebb *in vivo* farmakológiai hatásúak, mint az olanzapin. A farmakológiai hatást nagyrészt az anyavegyület fejt ki.

Elimináció

Per os alkalmazást követően egészséges egyéneknél az olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje és clearance értéke a nemtől és az életkortól függően változik.

Egészséges időskorú egyéneknél (65 éves kor felett) az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt (51,8 óra, míg a fiatalabbaknál 33,8 óra) és a clearance csökkent (17,5 versus 18,2 l/óra). Az időskorúaknál észlelt farmakokinetikai variabilitás a fiatalabb populáció határértékein belül van.

65 évesnél idősebb 44 schizophreniás beteg esetében az alkalmazott 520 mg/nap adag olanzapin kapcsán megfigyelt nemkívánatos események nem különböztek a fiatalabb populációnál megfigyeltektől.

Nők esetében a per os alkalmazott olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje a férfiakhoz képest kissé hosszabb volt (36,7 versus 32,3 óra) és a clearance csökkent (18,9 versus 27,3 l/óra). Azonban a női betegek esetén (n=467) 520 mg olanzapin szedésekor tapasztalt biztonságossági profil hasonló volt a férfiakéhoz (n=869).

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegekben (kreatinin clearance < 10 ml/perc) egészséges egyénnel összehasonlítva az átlagos eliminációs felezési idők és a készítmény clearance között nem volt szignifikáns különbség (37,7 versus 32,4 óra ill. 21,2 versus 25,0 l/óra). Az izotóppal jelölt olanzapinnak kb. 57%a jelenik meg a vizeletben, főként metabolitok formájában.

Májkárosodás

Egy, a beszűkült májműködés hatását értékelő kisméretű vizsgálatban, amelyben 6, klinikailag jelentős (Childs Pugh A (n = 5) és B (n = 1)) cirrhosisban szenvedő beteg vett részt, azt találták, hogy a májkárosodás csekély hatással van a szájon át alkalmazott olanzapin (egyszeri 2,5 – 7,5 mg dózis) farmakokinetikájára. Egyhe és közepesen súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknel kismértékben növekedett a szisztémás clearance és rövidebb lett az eliminációs felezési idő, a májműködési zavar nélküli betegekhez képest (n = 3). Több dohányzó volt a cirrhosisban szenvedő betegek között (4/6; 67%), mint a májműködési zavar nélküli csoportban (0/3; 0%).

Dohányzás

Nemdohányzó nőknél és férfiaknál az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt és a clearance csökkent a dohányzókéhoz képest (38,6 versus 30,4 óra, illetve 18,6 versus 27,7 l/óra).

Fiatalokban, férfiakban, illetve dohányzóknál az olanzapin eliminációja gyorsabb az idősebbekhez, a nőkhöz, illetve a nemdohányzókhöz viszonyítva. Az életkor, a nem és a dohányzás azonban az egyéni különbségekhez képest csak csekély mértékben befolyásolja az olanzapin farmakokinetikáját.

Kaukázusi, japán és kínai betegek vizsgálatakor a három populáció között nem találtak különbséget az olanzapin farmakokinetikájában.

Gyermekek

Serdülők (13-17 éves korig): Az olanzapin farmakokinetikája hasonló serdülőkben és felnőttekben. A klinikai vizsgálatok során az átlagos olanzapin expozíció kb. 27%-kal magasabb volt serdülőkben. A serdülők és felnőttek közötti demográfiai különbségek közé tartozik, hogy a serdülőknek alacsonyabb a testsúlya és kevesebben dohányoztak közülük. Ezek a tényezők talán hozzájárulnak a serdülőkben észlelt magasabb átlagos expozícióhoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás (egyszeri adag esetében)

Az orális alkalmazást követő toxicitás jelei rágszálóknál jellemzőek voltak a hatékony neuroleptikumokéra: az aktivitás csökkenése, coma, tremor, clonusos görcsök, salivatio és csökkent súlygyarapodás. A median letális dózis kb. 210 mg/ttkg (egereknel) illetve 175 mg/ttkg (patkányoknál) volt. Kutyák esetében 100 mg/ttkg egyszeri per os adagot alkalmazva nem fordult elő mortalitás. A klinikai tünetek között sedatio, ataxia, tremor, szapora szív működés, nehézlégzés, miosis és anorexia szerepelt. Majmoknál 100 mg/ttkgig terjedő egyszeri orális adagok kimerültséggel jártak, magasabb dózis esetén tudatzavart figyeltek meg.

Ismételt dózisú toxicitás

Egerekben végzett, 3 hónapig tartó, valamint patkányokban és kutyákban végzett, egy évig tartó vizsgálatok során főként a központi idegrendszer depresszióját, antikolinerg hatást és perifériás haematológiai eltéréseket észleltek. A kísérleti állatoknál a központi idegrendszer depressziójához

tolerancia fejlődött ki. Magas dózisoknál a növekedés paraméterei csökkentek. Patkányoknál a magasabb prolaktinszint kapcsán reverzibilis ovarium és uterus súlycsökkenést, valamint a vaginális epithelium és az emlőmirigy reverzibilis morfológiai változásait észlelték.

Hematológiai toxicitás

Hematológiai parameterekre gyakorolt hatás mindegyik fajnál megfigyelhető volt, úgymint a keringő leukocyták dózistól függő csökkenése az egerekben és a keringő leukocyták nem specifikus csökkenése patkányokban; bár csontvelőt károsító cytotoxicitásra nem volt bizonyíték. Kutyáknál, melyeket 8 vagy 10 mg/kg/nap olanzapinnal kezeltek, reverzibilis neutropenia, thrombocytopenia vagy anaemia alakult ki (a teljes olanzapin adag [AUC] 1215-ször nagyobb volt, mint az emberi használat során alkalmazott 12 mg-os dózis esetében). Cytopeniás kutyákban a csontvelő és proliferáló sejtjeivel kapcsolatosan nem voltak mellékhatások.

Reproduktív toxicitás

Az olanzapinnak nem volt teratogén hatása. A sedatio befolyásolta a hím patkányok párosodását. 1,1 mg/ttkg adagolás (a maximális humán adag háromszorosa) befolyásolta az oestrus ciklusát és 3 mg/ttkg (a maximális humán adag kilencszerese) patkányokban érintette a reprodukciós paramétereket. Olanzapinnal kezelt patkányok utódainál a magzati fejlődés lassúbb volt, és az utódok aktivitása átmenetileg csökkent.

Mutagenitás

A teljes körű standard tesztek során, melyek között szerepelt a bakterialis mutációs teszt és *in vitro*, valamint orális *in vivo* emlős tesztek is, az olanzapin nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek.

Karcinogenitás

Az egereknél és patkányoknál végzett orális olanzapin vizsgálatok eredményei alapján a készítmény nem carcinogen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktózmonohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kukoricakeményítő
Magnéziumsztearát

Tablettabevonat

Hipromellóz
Hidroxipropilcellulóz
Makrogol 8000
Titándioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 db vagy 56 db filmtabletta alumínium/alumínium buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/004-005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10.06.2010

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg olanzapin filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 252,70 mg laktóz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kerek, fehér, mindkét oldalán domború, filmbevonattal ellátott tabletták, az egyik oldalán 'APO' a másik oldalán '10', felette 'OLA' jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

Az olanzapin schizophrenia kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akik a kezdeti terápiára jól reagáltak, az olanzapin a klinikai javulás fenntartásában is hatékonynak bizonyult a fenntartó kezelés alatt.

Az olanzapin közepes fokú, illetve súlyos mániás epizód kezelésére javallt.

Az olanzapin a visszaesés megelőzésére is javallt azoknál a bipoláris zavarban szenvedő betegeknél, akik a mániás epizód során reagáltak az olanzapinkezelésre (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

Schizophrenia: Az olanzapin ajánlott kezdő dózisa 10 mg/nap.

Mániás epizód: kezdő dózis monoterápiában 15 mg/nap egyszeri adagban, vagy kombinált terápiában 10 mg/nap (lásd 5.1 pont).

A visszaesés megelőzése bipoláris zavarban: Az ajánlott kezdő dózis 10 mg/nap. Azoknál a betegeknél, akik a mániás epizód kezelésére olanzapint kapnak, a visszaesés megelőzésére ugyanekkora dózissal a terápia folytatása javasolt. Ha egy újabb mániás, kevert vagy depresszív epizód lép fel, az olanzapin-kezelést folytatni kell (a dózis megfelelő kiválasztásával), a hangulati tüneteknek klinikailag megfelelő kiegészítő terápiával, ha klinikailag indokolt.

Schizophrenia, mániás epizód és a bipoláris zavar kiújulásának megelőzésének kezelése során a napi adagot az egyéni klinikai kép alapján lehet módosítani az 520 mg/nap dózistartományban. Az ajánlott kezdő dózisonál nagyobb adagot csak a klinikai állapot megfelelő újraértékelése után tanácsos adni és rendszerint legalább 24 órás időközönként történjen.

Az olanzapin étkezéstől függetlenül szedhető, mivel a táplálék nem befolyásolja a felszívódását. A kezelés befejezésekor megfontolandó az adagok fokozatos csökkentése.

Speciális populációk

Idős ek

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg/nap) általában nem szükséges, azonban 65 éves és idősebb betegek esetében mérlegelendő, ha klinikai tényezők indokolják (lásd 4.4 pont).

Vese és/vagy májkárosodás

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg) alkalmazása mérlegelendő ilyen betegeknél. Közepes fokú májelégtelenség (cirrhosis, ChildPugh stádium A vagy B) eseteiben a kezdő dózis 5 mg legyen, amit csak kellő elővigyázatossággal ajánlott emelni.

Dohányzók

A kezdő dózist és a dózistartományt nem indokolt rutinszerűen módosítani a nemdohányzók esetén a dohányzókhoz képest. A dohányzás fokozhatja az olanzapin metabolizmusát. Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség esetén megfontolható az olanzapin adagjának emelése (lásd 4.5 pont).

Amennyiben egyszerre több tényező is jelen van, ami a metabolizmust lassíthatja (női nem, idős kor, nemdohányzás), alacsonyabb kezdő adagot tanácsos választani, és ezen betegeknél a dózis emelése (amennyiben szükséges), óvatosságot igényel.

(Lásd 4.5 és 5.2 pont)

Gyermekek

Az olanzapin nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt. Serdülő betegek bevonásával történt rövid ideig tartó vizsgálatokban nagyobb mértékű testtömeg-növekedést, lipidszint- és prolaktinszint-változásokat jelentettek, mint a felnőtt betegek vizsgálataiban (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Zárt zugú glaucoma ismert kockázata.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az antipszichotikus kezelés során a beteg klinikai állapotának javulása több naptól néhány hétig tarthat. Ezen időszak alatt a beteget szorosan ellenőrizni kell.

Demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarok

Az olanzapin alkalmazása a mortalitás növekedése, valamint a cerebrovascularis katasztrófa kockázata miatt demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarokban szenvedő betegeknél nem javasolt. A demenciával kapcsolatos pszichózisban és/vagy viselkedési zavarban szenvedő idős betegek (átlagos életkor 78 év) placebokontrollos (6-12 hét időtartamú) klinikai vizsgálataiban az olanzapinnal kezelt betegek halálozásának incidenciája kétszer magasabb volt a placebóval kezelt betegekéénél (sorrendben: 3,5% vs. 1,5%). A halálozás magasabb incidenciája nem függött össze az olanzapin adagjával (az átlagos napi adag 4,4 mg) vagy a kezelés időtartamával. Azok a kockázati tényezők, amelyek ebben a betegpopulációban hajlamosíthatnak a mortalitás növekedésére, a következők: >65 év feletti életkor, dysphagia, sedatio, alultápláltság és dehidráció, tüdőbetegségek (pl. pneumonia aspiratióval vagy anélkül) vagy benzodiazepinek egyidejű használata. Azonban az olanzapinnal kezelt betegek halálozási incidenciája ezektől a kockázati tényezőktől függetlenül magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeké.

Ugyanezen klinikai vizsgálatok során cerebrovascularis nemkívánatos eseményeket jelentettek (pl. stroke, transiens ischaemiás attack), melyek között halálos kimenetűek is voltak. Az olanzapinnal kezelt betegeknél a cerebrovascularis nemkívánatos események incidenciája háromszor magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben: 1,3% vs 0,4%). Minden, olanzapinnal és

placebóval kezelt betegnél, akinél cerebrovascularis esemény jelentkezett, voltak előzetesen fennálló kockázati tényezők. A >75 év feletti életkor és a vascularis/kevert demencia – az olanzapinkezelés tekintetében – a cerebrovascularis nemkívánatos események szempontjából kockázati tényezőknek bizonyultak. Az olanzapin hatásossága nem volt bizonyított ezekben a vizsgálatokban.

Parkinson-kór

Parkinsonkóros betegeknek a dopaminagonista kiváltotta pszichózis kezelésére az olanzapin alkalmazása nem javasolt. A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran jelezték a Parkinsonkór tünetegyüttesének és a hallucinációknak a romlását, gyakrabban, mint placebokezelés mellett (lásd 4.8 pont), és a pszichotikus tünetek kezelésében az olanzapin nem volt hatékonyabb a placebónál. Ezekben a vizsgálatokban kezdeti követelmény volt, hogy a betegek állapota a Parkinson elleni (dopaminagonista) gyógyszerek legalacsonyabb hatékony adagja mellett stabil legyen, és az egész vizsgálat során ugyanazokat a Parkinson elleni gyógyszereket és adagolásokat kapják. Az olanzapinkezelést napi 2,5 mg-os adaggal kezdték és a vizsgáló megítélése alapján legfeljebb napi 15 mg-os adagig titrálták.

Neurolepticus malignus syndroma (NMS)

Az NMS egy potenciálisan életveszélyes állapot, melyet a neuroleptikumok alkalmazásával kapcsolatban írtak le. NMS előfordulását ritkán olanzapinkezelés kapcsán is jelentettek. Az NMS klinikai jelei: hyperpyrexia, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot és a vegetatív instabilitás jelei (szabálytalan pulzus vagy ingadozó vérnyomás, tachycardia, verejtékezés és cardialis dysrhythmia). A további jelek közé tartozhat az emelkedett kreatinfoszfokináz szint, a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. NMSra jellemző jelek és tünetek észlelésekor, illetve ismeretlen eredetű, az NMS klinikai megnyilvánulásai nélkül fennálló magas láz esetén minden neuroleptikumnak, köztük az olanzapinnak az adagolását is fel kell függeszteni.

Hyperglykaemia és diabetes

Nem gyakran beszámoltak hyperglykaemiáról és/vagy diabetes kialakulásáról vagy exacerbációjáról, amely esetenként ketoacidosisal vagy kómával szövődött és néhány esetben halállal végződött (lásd 4.8 pont). Néhányszor beszámoltak ezt megelőző testsúlynövekedésről, ami hajlamosító tényező lehet.

Megfelelő klinikai ellenőrzés ajánlott az antipszichotikumokra vonatkozó irányelvek szerint, pl. a vércukorszint mérése a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően évente. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel (beleértve az Olanzapin Apotexet) kezelt betegeknek figyelni kell a hyperglykaemia okozta panaszokat és tüneteket (mint a polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), és a diabeteses betegeket, illetve a diabetes kockázati tényezőivel rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, hogy vércukorszint szabályozásuk nem rosszabbodott. Rendszeresen ellenőrizni kell a testtömeget, pl. a kezelés megkezdése előtt, 4, 8 és 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően negyedévente.

Lipidszintek változásai

Placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a lipidszintek nemkívánatos változásait észlelték az olanzapinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A lipidszintek változásait klinikailag megfelelő módon kell kezelni, különösen a dyslipidaemiás betegeknél és a lipidanyagcsere-zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel kezelt betegeknél (beleértve az Olanzapin Apotexet) az antipszichotikumokra vonatkozó irányelveknek megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a lipidszinteket, pl. a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően 5 évente.

Antikolinerg hatás

Míg az olanzapin *in vitro* antikolinerg hatást mutatott, a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok szerint az ezzel összefüggő események incidenciája alacsony volt. Mindazonáltal, mivel kísérőbetegségekben szenvedő betegek olanzapinkezelésével kapcsolatban kevés a klinikai tapasztalat, ezért óvatosság szükséges prostata hypertrophiában, paralytikus ileusban és hasonló állapotokban.

Májműködés

Gyakran megfigyelték a hepatikus aminosztransferázok, ALT, AST átmeneti, tünetmentes megemelkedését, különösen a kezelés kezdetén.

Az olyan betegeknél, akiknél az ALT és/vagy az AST emelkedett, akiknél a májkárosodás okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, akiknél a máj korlátozott funkcionális rezervkapacitásával járó állapot áll fenn, és az olyan betegeknél, akiket potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel kezeltek, elővigyázatosság szükséges és kontrollvizsgálat elvégzéséről kell gondoskodni. Amennyiben hepatitis igazolható (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást), az olanzapinkezelést abba kell hagyni.

Neutropenia

Elővigyázatosság szükséges a következő esetekben: bármely okból kialakult leukopenia és/vagy neutropenia, ismerten neutropeniát okozó gyógyszeres kezelés, gyógyszer által kiváltott csontvelődepresszió/toxicitás a kórelőzményben, társbetegség által kiváltott csontvelődepresszió, sugár vagy kemoterápia, hypereosinophiliával járó vagy myeloproliferatív kórképek. Olanzapin és valproát együttes alkalmazásakor gyakran írtak le neutropeniát (lásd 4.8 pont).

A kezelés abbahagyása

Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően ritkán ($\geq 0,01\%$ és $< 0,1\%$) a következő akut tünetekről számoltak be: verejtékezés, álmatlanság, tremor, nyugtalanság, hányinger vagy hányás.

QT szakasz

Klinikai vizsgálatokban jelentős QTc megnyúlás (Fridericia szerinti QT korrekció [QTcF] ≥ 500 millisecondum [msec] bármikor a vizsgálat során, azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor a QTcF < 500 msec volt) nem gyakran ($0,1\%$) fordult elő az olanzapinnal kezelt betegeknél, és a társuló cardialis eseményekben nem volt szignifikáns eltérés a placebocsoportéhoz képest. Azonban kellő körültekintés szükséges, ha az olanzapint egyéb QTc-megnyúlást okozó gyógyszerrel adják együtt, különösen idős korban, valamint veleszületett hosszú QT-szindrómás betegeknél, pangásos szívelégtelenségben, szívizom hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában.

Thromboembolisatio

Az olanzapinkezelés és a vénás thromboembolisatio (VTE) időbeni összefüggéséről nem gyakran ($\geq 0,1\%$ és $< 1\%$) beszámoltak. A vénás thromboembolisatio és az olanzapinkezelés között oki összefüggést nem állapítottak meg. Mindazonáltal, mivel a schizophreniában szenvedő betegeknél gyakran észlelhetők a vénás thromboembolisatio szerzett kockázati tényezői, a vénás thromboembolisatio minden lehetséges rizikófaktorát (pl. a betegek immobilizációját) azonosítani kell, és preventív lépéseket kell tenni.

Általános központi idegrendszeri hatás

Az olanzapin központi idegrendszeri hatásai miatt a centrálisan ható egyéb gyógyszerekkel és alkohollal való együttes adásakor óvatosság szükséges. Az olanzapin *in vitro* mutatott dopaminantagonista hatása miatt antagonizálhatja a direkt vagy indirekt dopaminagonisták hatását.

Görcsrohamok

Olanzapint csak kellő körültekintéssel szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsroham vagy a görcsküszöböt csökkentő tényezők szerepelnek. Olanzapinnal kezelt betegeknél nem gyakran leírták görcsrohamok előfordulását. A legtöbb ilyen esetben szerepelt az anamnézisben görcsroham vagy annak rizikófaktorai.

Tardív dyskinesia

Az egy évig vagy ennél rövidebb ideig tartó összehasonlító vizsgálatokban olanzapin esetében a kezelés során kialakuló dyskinesia incidenciája statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindazonáltal, hosszan tartó expozíció során a tardív dyskinesia kialakulásának kockázata növekszik, ezért a tardív dyskinesia jeleinek vagy tüneteinek észlelése esetén mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését vagy a kezelés abbahagyását. A terápia megszüntetése után ezek a tünetek átmenetileg súlyosbodhatnak, vagy éppenséggel csak utána jelentkezhetnek.

Orthostaticus hypotonia

Orthostaticus hypotoniát észleltek ritkán idős betegeknél az olanzapinnal végzett klinikai vizsgálatok során. 65 éves kor feletti betegeknél a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt.

Hirtelen szívhalál

Az olanzapin forgalomba hozatalát követő jelentésekben hirtelen haláleseteket írtak le az olanzapint alkalmazó betegeknél. Egy retrospektív obszervációs kohorsz vizsgálatban az olanzapinnal kezelt betegeknél megközelítőleg kétszeres volt a feltételezett hirtelen szívhalál kockázata azokhoz a betegekhez képest, akik nem szedtek antipszichotikumokat. A vizsgálatban az olanzapin kockázata hasonló volt egy összesített elemzésben szereplő, atípusos antipszichotikumok kockázatához.

Gyermekek

Az olanzapin alkalmazása nem javallt gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél. 1317 éves betegeket bevonó vizsgálatok során többféle mellékhatást jelentettek, beleértve a házást, változásokat a metabolikus paraméterekben és a prolaktinszintek emelkedéseit (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Laktóz

Az Olanzapin Apotex filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az olanzapin hatását befolyásoló potenciális interakciók

Az olanzapin a CYP1A2n keresztül metabolizálódik, ezért olyan vegyületek, melyek kifejezetten ezt az izoenzimet indukálják vagy gátolják, befolyásolhatják az olanzapin farmakokinetikáját.

CYP1A2 indukció

Dohányzás, valamint karbamazepinkezelés fokozhatja az olanzapin metabolizmusát, ami csökkent olanzapinkoncentrációhoz vezethet. Csak enyhe, illetve közepes mértékű olanzapin clearance növekedést észleltek. Ennek klinikai következményei valószínűleg nem jelentősek, de javasolt a klinikai monitorozás, és szükség esetén megfontolandó az olanzapin adag emelése (lásd 4.2 pont).

CYP1A2 gátlás

A fluvoxamin, ami specifikus CYP1A2 inhibitor, szignifikánsan gátolja az olanzapin metabolizmusát. Fluvoxamin alkalmazását követően az olanzapin C_{max} értéke nemdohányzó nőknél átlagosan 54%-kal, dohányzó férfiaknál 77%-kal nőtt. Az olanzapin AUC értékének átlagos növekedése sorrendben 52%, ill. 108% volt. Fluvoxamint vagy bármely más CYP1A2 aktivitást gátló szert, pl. ciprofloxacint szedő betegeknél megfontolandó az alacsonyabb kezdő olanzapin dózis alkalmazása. Amennyiben CYP1A2 inhibitor kezelést kezdenek a betegnél, mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését.

Csökkent biohasznosulás

Az aktív szén 50-60%-kal csökkenti a per os alkalmazott olanzapin biohasznosulását, ezért az olanzapin bevetele előtt vagy után legalább 2 órával kell alkalmazni.

A CYP2D6 inhibitor hatású fluoxetin, valamint savközbősítők (alumínium, magnézium) vagy cimetidin egyszeri adagja nem befolyásolták jelentősen az olanzapin farmakokinetikáját.

Az olanzapin lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre

Az olanzapin antagonizálhatja a direkt és indirekt dopaminagonisták hatását.

Az olanzapin *in vitro* nem gátolja a fő CYP450 izoenzimeket (pl. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Így különösebb interakció nem várható, amit az *in vivo* vizsgálatok is igazoltak, melyek során az olanzapin nem befolyásolja a triciklikus antidepresszánsok (melyek főként a CYP2D6on keresztül

metabolizálódnak), a warfarin (CYP2C9), a teofillin (CYP1A2) és a diazepam (CYP3A4 és 2C19) metabolizmusát.

Az olanzapin lítiummal vagy biperidennel való együttadás esetén nem írtak le interakciót.

A valproát plazmaszintjének monitorozásakor észlelt adatok nem utalnak arra, hogy egyidejű olanzapinkezelés bevezetése után a valproát adagját módosítani kellene.

Általános központi idegrendszeri hatás

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik alkoholt fogyasztanak vagy olyan gyógyszereket kapnak, melyek a központi idegrendszer depresszióját válthatják ki.

Demenciában szenvedő Parkinson-kóros betegeknél az olanzapin egyidejű alkalmazása Parkinson-kór elleni gyógyszerekkel nem javasolt (lásd 4.4 pont).

QTc szakasz

Óvatosság szükséges, ha az olanzapint olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél nem végeztek célzott és megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokat. Amennyiben az olanzapinnal kezelt beteg a terápia ideje alatt terhes lesz vagy terhességet tervez, értesítse kezelőorvosát. Mindazonáltal, mivel a humán tapasztalat korlátozott, terhesség alatt az olanzapin csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny indokolja a magzat lehetséges kockázatát.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve az olanzapint) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, izomtónus fokozódás, izomtónus csökkenés, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Szoptatás

Egészséges szoptató nőknél végzett klinikai vizsgálatban az olanzapin kiválasztódott az anyatejbe. A becslések szerint a csecsemők átlagos expozíciója (mg/kg) steady state állapotban az anya olanzapin adagjának (mg/kg) 1,8%-a volt. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne szoptassák a csecsemőt, ha olanzapint szednek.

Termékenység

A termékenységre gyakorolt hatások nem ismertek (lásd 5.3 pontban a preklinikai információt).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynél a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az olanzapin aluszékonyságot és szédülést okozhat, ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetés és a veszélyes gépek kezelésének kockázatára.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

A klinikai vizsgálatok során az olanzapin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt leggyakoribb (a betegek $\geq 1\%$ -ánál észlelt) mellékhatás az aluszékonyság, súlygyarapodás, eosinophilia, prolaktin, koleszterin, vércukor és trigliceridszintek emelkedése (lásd 4.4 pont), glucosuria, étvágyfokozódás, szédülés, akathisia, parkinsonismus, leukopenia, neutropenia (lásd 4.4 pont), dyskinesia, orthostaticus hypotonia, antikolinerg hatások, a hepatikus aminoszterferázok átmeneti, tünetmentes emelkedése

(lásd 4.4 pont), kiütés, gyengeség, fáradtság, láz, arthralgia, emelkedett alkalikus foszfatazszint, magas gamma-glutamiltranszferázszint, magas húgysavszint, magas kreatinin-foszfokinázszint és oedema volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat a spontán jelentésekből származó és a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat és laboratóriumi vizsgálati eredményeit sorolja fel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
	Eosinophilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Thrombocytopenia ¹¹	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
		Túlérzékenység ¹¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Testtömeg-növekedés ¹	Koleszterinszint emelkedése ^{2,3} Vércukorszintek emelkedése ⁴ Trigliceridszint emelkedése ^{2,5} Glucosuria Étvágyfokozódás	Diabetes kialakulása vagy exacerbációja, esetenként ketoacidosis vagy kómával szövődve, beleértve néhány halállal végződő esetet (lásd 4.4 pont) ¹¹	Hypothermia ¹²	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Aluszékonyság	Szédülés Akathisia ⁶ Parkinsonizmus ⁶ Dyskinesia ⁶	Görcsrohamok, amelyek kapcsán a legtöbb esetben az anamnézisben szereplő görcsrohamról vagy a görcsrohamok kockázati tényezőiről számoltak be ¹¹ Dystonia (beleértve az oculogyriát is) ¹¹ Tardiv dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysarthria Dadogás ¹¹ Nyugtalan láb szindróma ¹¹	Neuroleptikus malignus szindróma (lásd 4.4 pont) ¹² A kezelés leállítását követő tünetek ^{7, 12}	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
		Bradycardia QTc-megnyúlás (lásd 4.4 pont)	Kamrai tachycardia/fibrilláció, hirtelen bekövetkező halál (lásd 4.4 pont) ¹¹	
Érbetegségek és tünetek				
Orthostatikus hypotonia ¹⁰		Thromboembolia (beleértve a pulmonalis		

		emboliát és mélyvénás thrombosit is) (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
		Orrvérzés ⁹		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	Enyhe, átmeneti antikolinerg hatások beleértve a székrekedést és szájszárazságot	Hasi distensio ⁹ Fokozott nyáleválasztás ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
	Hepatikus aminotranszferázok (ALT, AST) aktivitásának átmeneti, tünetmentes emelkedése, leginkább a kezelés elején (lásd 4.4 pont)		Hepatitis (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást) ¹¹	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
	Kiütés	Fényérzékenységi reakció Hajhullás		Eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
	Arthralgia ⁹		Rhabdomyolysis ¹¹	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
		Vizelet inkontinencia Vizeletretenció Nehezebben induló vizeletürítés ¹¹		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				
				Újszülöttkori gyógyszeremg vonási szindróma (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
	Erectilis dysfunctio férfiaknál Csökkent libidó-férfiaknál és nőknél	Amenorrohea Emlők megnagyobbodása Galactorrhoea nőknél Gynaecomastia/emlők megnagyobbodása férfiaknál	Priapismus ¹²	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	Gyengeség Fáradtság Oedema			

	Láz ¹⁰			
--	-------------------	--	--	--

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Emelkedett prolaktinszintek ⁸	Alkalikus foszfatáz emelkedése ¹⁰ Magas kreatin-foszfokinázszint ¹¹ Magas gamma-glutamiltanszferáz-szint ¹⁰ Magas húgysavszint ¹⁰	Összbilirubinszint emelkedése		

¹ Klinikailag jelentős súlygyarapodást figyeltek meg minden kiindulási testtömeg index (BMI) kategóriában. Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 47 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (22,2%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (4,2%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (0,8%) volt. Hosszútávú (legalább 48 hetes) expozíció esetén nagyon gyakori volt a betegek expozíciót megelőző testtömegének $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ és $\geq 25\%$ os növekedése (64,4%, 31,7% illetve 12,3%).

² Az éhomi lipidértékek (összkoleszterin, LDLkoleszterin és trigliceridek) átlagos emelkedése nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél az olanzapin expozíciót megelőzően nem volt a lipid anyagcsere zavarára utaló lelet.

³ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,17$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 6,2$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 5,17 < 6,2$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 6,2$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,56$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek (≥ 7 mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi vércukorszint ($\geq 5,56 < 7$ mmol/l) magas szintre emelkedése (≥ 7 mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,69$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 2,26$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,69$ mmol/l $< 2,26$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 2,26$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁶ A klinikai vizsgálatok során a parkinsonismus és dystonia incidenciája szám szerint magasabb volt az olanzapinnal kezelt betegek körében, mint a placebocsoportban, azonban statisztikailag nem volt szignifikáns különbség. Az olanzapinnal kezelt betegekben ritkábban fordult elő parkinsonismus, akathisia és dystonia, mint a haloperidol titrált dózisaival kezeltéknél. Mivel az előzetesen fennálló individuális akut és tardiv extrapyramidális mozgászavarokról nem áll rendelkezésre részletes információ, e pillanatban még nem jelenthető ki, hogy az olanzapin kisebb mértékben okoz tardiv dyskinesiat és/vagy más tardiv extrapyramidális tüneteket.

⁷ Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően jelentettek akut tüneteket, mint pl. verejtékezést, álmatlanságot, tremort, nyugtalanságot, hányingert és hányást.

⁸ A legfeljebb 12 hétig tartó klinikai vizsgálatok során a vizsgálat megkezdésekor normál prolaktinszintű, olanzapinnal kezelt betegek megközelítőleg 30%-ánál haladták meg a prolaktinplazmakoncentrációk a normálérték felső határát. Ezeknek a betegeknél a többségénél az emelkedés általában enyhe volt, és a normálérték felső határának kétszerese alatt maradt.

⁹ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatás.

¹⁰ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban mért eredmények értékelése alapján.

¹¹ A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával meghatározott gyakorisággal jelentettek.

¹² A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával, a 95%-os konfidencia intervallum felső határértékénél becsült gyakorisággal jelentettek.

Hosszú távú expozíció (legalább 48 hét)

Az idő múlásával nőtt azon betegek aránya, akiknél a testtömegben, glükózértékben, teljes LDL/HDLkoleszterin értékben vagy a trigliceridértékekben kedvezőtlen, klinikailag szignifikáns változások léptek fel. Azoknál a felnőtt betegeknél, akik kezelése 912 hónapig tartott, az átlagos vércukorszint emelkedés mértéke kb. 46 hónap után lelassult.

További információk speciális populációkról

Demenciában szenvedő idős betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során az olanzapinkezelés a halálozás magasabb incidenciájával és cerebrovasculáris mellékhatásokkal társult a placebohoz képest (lásd 4.4 pont).

Ebben a betegcsoportban az olanzapin használatával kapcsolatos nagyon gyakori mellékhatások a járászavar és az elesések voltak. Gyakran figyeltek meg tüdőgyulladást, testhőmérséklet emelkedést, levertséget, erythemát, vizuális hallucinációkat és vizelet inkontinenciát.

Parkinson betegséggel összefüggő, gyógyszer(dopamin agonista) indukálta pszichózisban szenvedő betegek klinikai vizsgálatai során, a parkinsonos tünetegyüttes és a hallucinációk súlyosbodását figyelték meg nagyon gyakran és sűrűbben, mint placebo esetében.

Egy, a bipoláris mániában szenvedő betegek bevonásával készült klinikai vizsgálat során valproát és olanzapin együttes alkalmazása esetén a neutropenia incidenciája 4,1% volt, amit elősegíthetett a valproát magas vérszintje. Olanzapin és lítium vagy valproát együttes adásakor gyakrabban ($\geq 10\%$) fordult elő tremor, szájszárazság, étvágyfokozódás és súlygyarapodás. Gyakran jeleztek beszédzavart is. Olanzapin és lítium vagy divalproex együttes adásakor az akut (legfeljebb 6 hétig tartó) kezelés alatt a betegek 17,4%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése. Hosszú távú (legfeljebb 12 hónapig tartó) olanzapinkezelés során, amikor a bipoláris zavarban szenvedő betegek visszaesésének megakadályozása volt a cél, a betegek 39,9%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése.

Gyermekek

Az olanzapin nem javallt gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők kezelésére. Bár nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, melyek a serdülőket felnőttekkel hasonlították volna össze, a serdülők bevonásával végzett vizsgálatok adatait összehasonlították a felnőtt vizsgálatok adataival.

A következő táblázat azokat a mellékhatásokat foglalja össze, melyeket gyakrabban jelentettek serdülő (13-17 éves) betegeknél, mint felnőtteknél, illetve azokat a mellékhatásokat, melyeket csak serdülő betegek bevonásával végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során azonosítottak. Klinikailag jelentős súlygyarapodás ($\geq 7\%$) előfordulása gyakoribbnak tűnik a serdülő populációban a hasonló expozíciónak kitett felnőttekhez képest. A testtömeg gyarapodás nagysága és azon serdülő betegek aránya, akiknél klinikailag szignifikáns testtömeg gyarapodás lépett fel, nagyobb volt hosszútávú expozíció (legalább 24 hét) esetén, mint a rövid távú kezelésnél.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Súlygyarapodás ¹³ , emelkedett trigliceridszintek ¹⁴ , étvágyfokozódás. <i>Gyakori:</i> Emelkedett koleszterin szintek ¹⁵
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Sedatio (beleértve a hypersomniát, levertséget, aluszékonyságot).
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori:</i> Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Emelkedett hepatikus aminosztransferázaktivitás (ALT/AST; lásd 4.4 pont)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei <i>Nagyon gyakori:</i> Összbilirubinszint csökkenése, emelkedett GGtaktivitás, emelkedett prolaktinszintek ¹⁶ .

¹³ Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 22 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (40,6%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (7,1%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (2,5%) volt. Hosszútávú (legalább 24 hetes) expozíció esetén a betegek 89,4%-ánál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ -kal, 55,3%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 15\%$ -kal és 29,1%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 25\%$ -kal.

¹⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,016$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,016$ mmol/l $< 1,467$ mmol/l) magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi koleszterin szint ($< 4,39$ mmol/l) magasra emelkedését ($\geq 5,17$ mmol/l) gyakran észlelték. Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 4,39 < 5,17$ mmol/l) magasra emelkedése ($\geq 5,17$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

¹⁶ A plazma prolaktinszintek emelkedését a serdülőkorú betegek 47,4%-ánál jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A túlادagolás kapcsán nagyon gyakran (incidencia: $> 10\%$) megfigyelhető tünetek közé tartozik a tachycardia, az agitatio/agresszivitás, a dysarthria, a különböző extrapyramidális tünetek és a sedatiótól a comaig terjedő csökkent éberségi szint.

A túlادagolás egyéb, orvosilag jelentős következményei közé tartozik a delírium, konvulzió, coma, esetleg neuroleptikus malignus szindróma, légzésdepresszió, aspiratio, hypertonia vagy hypotonia, szívritmuszavarok (a túlادagolások kevesebb, mint 2%-ánál) és keringés és légzés leállás. Közöltek fatális kimenetelt 450 mg akut túlادagolása esetén is, azonban leírtak túlélést megközelítőleg 2 g orális olanzapin akut túlادagolását követően is.

Kezelése

Az olanzapin specifikus antidotuma nem ismert. Hánytatás nem javasolt. A túlادagolás kezelésének szokásos eljárásai lehetnek indokoltak (gyomormosás, aktív szén alkalmazása). Az aktív szén használata az olanzapin biohasznosulását 50-60%-kal csökkentette.

A tüneti kezelést, valamint a vitális funkciók monitorozását a klinikai tünetek alapján kell végezni, beleértve a hypotonia és a keringésösszeomlás kezelését és a légzés támogatását. Adrenalin, dopamin vagy egyéb β receptor stimuláló sympathomimetikum alkalmazása kerülendő, mivel ronthatják a fennálló hypotoniát. A cardiovascularis rendszer monitorozása szükséges az esetleges ritmuszavarok észlelése érdekében. A szoros orvosi felügyeletet és a monitorozást a beteg felépüléséig kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszicholeptikumok, diazepinek, oxazepinek, tiazepinek és oxepinek, ATC kód N05AH03.

Farmakodinámiás hatások

Az olanzapin antipszichotikus, antimániás és hangulatstabilizáló gyógyszer, amely számos receptorrendszeren keresztül fejti ki széles farmakológiai hatását.

A preklinikai vizsgálatokban az olanzapin a szerotonin ($5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$), a dopamin (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), az M_1M_5 kolinerg muszkarinreceptorok, továbbá az α_1 adrenerg és a H_1 hisztamin receptorokhoz különböző mértékben kötődött ($K_i < 100$ nM). E receptorkötődési profilnak megfelelően állati viselkedési vizsgálatokban $5HT$, dopamin és kolinergantagonista hatásának bizonyult. *In vitro* és *in vivo* tesztekben az $5HT_2$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Az elektrofiziológiai vizsgálatok szerint az olanzapin szelektíven gátolta a mesolimbikus (A_{10}) dopaminerg rendszert, míg csekély hatása volt a striatalis (A_9) extrapiramidális rendszer motoros tevékenységére. Az olanzapin kisebb, catalepsiát még nem okozó adagban (mely effektus a motoros mellékhatásokra utalna) alkalmazva csökkentette a kondicionált elkerülési viselkedésválaszt, mely az antipszichotikus aktivitás jelzője. Néhány más antipszichotikus szertől eltérően az olanzapin "anxiolytikus" tesztben növeli a válaszadást.

Egészséges önkénteseknél egyszeri orális 10 mg adaggal végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálat során az olanzapin az $5HT_{2A}$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Ezenfelül, a schizophreniás betegeknek végzett SPECT (egyfotonemissziós számítógépes tomográfia) vizsgálat kimutatta, hogy az olanzapinra reagáló betegeknek a striatalis D_2 dopamin receptorok gátlása kisebb mértékű volt, mint néhány egyéb antipszichotikumra és risperidonra reagáló betegnél, míg a receptorgátlás hasonló volt a klozapinra reagáló betegeknek.

Klinikai hatásosság

Kettő, két placebóval kontrollált vizsgálatban és kettő, három komparátorral kontrollált, összesen több mint 2900, mind pozitív, mind negatív tünetekkel bíró schizophreniás beteget bevonó klinikai vizsgálatban az olanzapinhoz mind a pozitív, mind a negatív tünetek vonatkozásában statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás társult.

Egy multinacionális, kettősvak, összehasonlító vizsgálatban, amelybe schizophreniában, schizoaffektív és rokon természetű betegségekben szenvedő betegeket ($n=1481$) vontak be, akik különböző mértékben társuló depresszív tüneteket mutattak (a Montgomery-Asberg depressziós skálán a kiindulási érték 16,6 volt), a prospektív szekunder analízis a hangulati pontszámok statisztikailag szignifikáns ($p=0,001$) javulását igazolta az olanzapin esetében (6,0), összehasonlítva a haloperidollal (3,1).

Bipoláris zavar mániás vagy kevert epizódjában 3 hetes kezelést követően az olanzapin a placebónál és a valproinsav nátriumsójánál (divalproex) hatékonyabbnak bizonyult a mániás tünetek csökkentésében. A mániás és depresszív tünetek mérséklődésének arányát tekintve az olanzapin hatékonysága a 6. és 12. héten hasonló volt a haloperidoléhoz. Lítiummal vagy valproáttal minimum 2 hétig kezelt betegeknek a terápia 10 mg olanzapinnal történő kiegészítése (az olanzapin lítiummal vagy valproáttal történő együttes adagolása) a mániás tüneteket jobban csökkentette, mint a lítium vagy valproát monoterápia a 6. hét után.

Egy 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melyben a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapinkezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy placeboterápiára randomizálták, az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve. Az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns mértékben előnyösebb volt a mánia vagy a depressio kiújulását tekintve is.

Egy második, 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melybe a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapin és lítium kombinált kezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy lítium monoterápiára randomizálták, az olanzapin statisztikailag nem volt kevésbé hatásos, mint a lítium a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve (olanzapin 30,0%, lítium 38,3%; $p=0,055$).

Egy 18 hónapig tartó kombinációs terápiás vizsgálatban, melybe olanzapin és egy hangulatstabilizáló készítmény kombinációjával (lítiummal vagy valproáttal) egyensúlyba került, mániás vagy kevert epizódban lévő betegeket vontak be, az olanzapin hosszútávú együttes adása lítiummal vagy valproáttal statisztikailag nem volt szignifikánsan hatásosabb a lítium vagy valproát monoterápiához képest a bipoláris epizód kiújulásának késleltetésében, melyet a tüneti (diagnosztikus) kritériumok szerint határoztak meg.

Gyermekek

Kontrollos hatásossági adatok serdülők körében (13-17 éves korban) rövid távú, schizophreniában (6 hét) és bipoláris zavarhoz társuló mániában (3 hét) végzett vizsgálatokra korlátozódnak, a vizsgálatokba kevesebb, mint 200 serdülőt vontak be. Az olanzapint flexibilis adagolásban alkalmazták, 2,5 mg kezdeti adaggal és napi 20 mg-os adagig terjedően. Az olanzapinkezelés ideje alatt a serdülők súlygyarapodása szignifikáns mértékben nagyobb volt, mint a felnőtteké. Az éhomi teljes koleszterin, LDLkoleszterin, triglicerid és prolaktinszintek változásainak mértéke (lásd 4.4 és 4.8 pont) serdülőknél nagyobb volt, mint a felnőtteknél. Nincsenek kontrollos adatok a terápiás hatás fenntartására vagy a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.4 és 4.8 pont). A hosszú távú biztonságosságra vonatkozó információ elsősorban nyílt, nem kontrollos adatokra korlátozódik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az olanzapin per os alkalmazást követően jól felszívódik, a plazmacsúcskoncentrációját a bevételt követő 58. órában éri el. Felszívódását az étkezés nem befolyásolja. A teljes per os alkalmazás biohasznosulása az intravénáshoz képest nem ismeretes.

Eloszlás

A vérplazmában az (kb 7-1000 ng/ml koncentrációig terjedő) olanzapin mintegy 93%-a fehérjékhez kötődött. Az olanzapin elsősorban albuminhoz és a savanyú α_1 -glikoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

Az olanzapin a májban konjugáció és oxidáció útján metabolizálódik. Fő keringő metabolitja, a 10-N-glukuronid származék, nem jut át a véragy gáton. Metabolitjai, az N-dezmetil- és a 2-hidroximetil származékai, melyek a citokróm-P450-CYP1A2 és P450-CYP2D6 enzimek közreműködésével képződnek, állatkísérletekben szignifikánsan kisebb *in vivo* farmakológiai hatásúak, mint az olanzapin. A farmakológiai hatást nagyrészt az anyavegyület fejt ki.

Elimináció

Per os alkalmazást követően egészséges egyéneknél az olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje és clearance értéke a nemtől és az életkortól függően változik.

Egészséges időskorú egyéneknél (65 éves kor felett) az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt (51,8 óra, míg a fiatalabbaknál 33,8 óra) és a clearance csökkent (17,5 versus 18,2 l/óra). Az időskorúaknál észlelt farmakokinetikai variabilitás a fiatalabb populáció határértékein belül van. 65 évesnél idősebb 44 schizophreniás beteg esetében az alkalmazott 520 mg/nap adag olanzapin

kapcsán megfigyelt nemkívánatos események nem különböztek a fiatalabb populációnál megfigyeltektől.

Nők esetében a per os alkalmazott olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje a férfiakhoz képest kissé hosszabb volt (36,7 versus 32,3 óra) és a clearance csökkent (18,9 versus 27,3 l/óra). Azonban a női betegek esetén (n=467) 520 mg olanzapin szedésekor tapasztalt biztonságossági profil hasonló volt a férfiakéhoz (n=869).

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegekben (kreatinin clearance < 10 ml/perc) egészséges egyénnel összehasonlítva az átlagos eliminációs felezési idők és a készítmény clearance között nem volt szignifikáns különbség (37,7 versus 32,4 óra ill. 21,2 versus 25,0 l/óra). Az izotóppal jelölt olanzapinnak kb. 57%-a jelenik meg a vizeletben, főként metabolitok formájában.

Májkárosodás

Egy, a beszűkült májműködés hatását értékelő kisméretű vizsgálatban, amelyben 6, klinikailag jelentős (Childs Pugh A (n = 5) és B (n = 1)) cirrhosisban szenvedő beteg vett részt, azt találták, hogy a májkárosodás csekély hatással van a szájon át alkalmazott olanzapin (egyszeri 2,5 – 7,5 mg dózis) farmakokinetikájára. Egyhe és közepesen súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknek kismértékben növekedett a szisztémás clearance és rövidebb lett az eliminációs felezési idő, a májműködési zavar nélküli betegekhez képest (n = 3). Több dohányzó volt a cirrhosisban szenvedő betegek között (4/6; 67%), mint a májműködési zavar nélküli csoportban (0/3; 0%).

Dohányzás

Nemdohányzó nőknél és férfiaknál az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt és a clearance csökkent a dohányzókéhoz képest (38,6 versus 30,4 óra illetve 18,6 versus 27,7 l/óra).

Fiatalokban, férfiakban, illetve dohányzóknál az olanzapin eliminációja gyorsabb az idősebbekhez, a nőkhez, illetve a nemdohányzókhöz viszonyítva. Az életkor, a nem és a dohányzás azonban az egyéni különbségekhez képest csak csekély mértékben befolyásolja az olanzapin farmakokinetikáját.

Kaukázusi, japán és kínai betegek vizsgálatakor a három populáció között nem találtak különbséget az olanzapin farmakokinetikájában.

Gyermekek

Serdülők (13-17 éves korig): Az olanzapin farmakokinetikája hasonló serdülőkben és felnőttekben. A klinikai vizsgálatok során az átlagos olanzapin expozíció kb. 27%-kal magasabb volt serdülőkben. A serdülők és felnőttek közötti demográfiai különbségek közé tartozik, hogy a serdülőknek alacsonyabb a testsúlya és kevesebben dohányoztak közülük. Ezek a tényezők talán hozzájárulnak a serdülőkben észlelt magasabb átlagos expozícióhoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás (egyszeri adag esetében)

Az orális alkalmazást követő toxicitás jelei rágcsálóknál jellemzőek voltak a hatékony neuroleptikumokéra: az aktivitás csökkenése, coma, tremor, clonusos görcsök, salivatio és csökkent súlygyarapodás. A median letális dózis kb. 210 mg/ttkg (egereknél) illetve 175 mg/ttkg (patkányoknál) volt. Kutyák esetében 100 mg/ttkg egyszeri per os adagot alkalmazva nem fordult elő mortalitás. A klinikai tünetek között sedatio, ataxia, tremor, szapora szív működés, nehézlégzés, miosis és anorexia szerepelt. Majmoknál 100 mg/ttkgig terjedő egyszeri orális adagok kimerültséggel jártak, magasabb dózis esetén tudatzavart figyeltek meg.

Ismételt dózisú toxicitás

Egerekben végzett, 3 hónapig tartó, valamint patkányokban és kutyákban végzett, egy évig tartó vizsgálatok során főként a központi idegrendszer depresszióját, antikolinerg hatást és perifériás haematológiai eltéréseket észleltek. A kísérleti állatoknál a központi idegrendszer depressziójához tolerancia fejlődött ki. Magas dózisoknál a növekedés paraméterei csökkentek. Patkányoknál a

magasabb prolaktinszint kapcsán reverzibilis ovarium és uterus súlycsökkenést, valamint a vaginális epithelium és az emlőmirigy reverzibilis morfológiai változásait észlelték.

Hematológiai toxicitás

Hematológiai paraméterekre gyakorolt hatás mindegyik fajnál megfigyelhető volt, úgymint a keringő leukocyták dózistól függő csökkenése az egerekben és a keringő leukocyták nem specifikus csökkenése patkányokban; bár csontvelőt károsító cytotoxicitásra nem volt bizonyíték. Kutyáknál, melyeket 8 vagy 10 mg/kg/nap olanzapinnal kezeltek, reverzibilis neutropenia, thrombocytopenia vagy anaemia alakult ki (a teljes olanzapin adag [AUC] 1215-ször nagyobb volt, mint az emberi használat során alkalmazott 12 mg-os dózis esetében). Cytopeniás kutyákban a csontvelő őse és proliferáló sejtjeivel kapcsolatosan nem voltak mellékhatások.

Reproduktív toxicitás

Az olanzapinnak nem volt teratogén hatása. A sedatio befolyásolta a hím patkányok párosodását. 1,1 mg/ttkg adagolás (a maximális humán adag háromszorosa) befolyásolta az oestrus ciklusát és 3 mg/ttkg (a maximális humán adag kilencszerese) patkányokban érintette a reprodukciós paramétereket. Olanzapinnal kezelt patkányok utódainál a magzati fejlődés lassúbb volt, és az utódok aktivitása átmenetileg csökkent.

Mutagenitás

A teljes körű standard tesztek során, melyek között szerepelt a bakteriális mutációs teszt és *in vitro*, valamint orális *in vivo* emlős tesztek is, az olanzapin nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek.

Karcinogenitás

Az egereknél és patkányoknál végzett orális olanzapin vizsgálatok eredményei alapján a készítmény nem carcinogen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóزمونohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kukoricakeményítő
Magnéziumsztearát

Tablettabevonat

Hipromellóz
Hidroxipropilcellulóz
Makrogol 8000
Titándioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 db, 56 db vagy 98 db filmtabletta alumínium/alumínium buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/006-007
EU/1/10/635/016

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10.06.2010

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 5 mg szájbán diszpergálódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg olanzapin szájbán diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szájbán diszpergálódó tabletta.

Kerek, sárga, lapos, sugaras szélű tabletta, az egyik oldalán 'APO' a másik oldalán '5', felette 'OL' jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

Az olanzapin schizophrenia kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akik a kezdeti terápiára jól reagáltak, az olanzapin a klinikai javulás fenntartásában is hatékonynak bizonyult a fenntartó kezelés alatt.

Az olanzapin közepes fokú, illetve súlyos mániás epizód kezelésére javallt.

Az olanzapin a visszaesés megelőzésére is javallt azoknál a bipoláris zavarban szenvedő betegeknél, akik a mániás epizód során reagáltak az olanzapinkezelésre (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

Schizophrenia: Az olanzapin ajánlott kezdő dózisa 10 mg/nap.

Mániás epizód: kezdő dózis monoterápiában 15 mg/nap egyszeri adagban, vagy kombinált terápiában 10 mg/nap (lásd 5.1 pont).

A visszaesés megelőzése bipoláris zavarban: Az ajánlott kezdő dózis 10 mg/nap. Azoknál a betegeknél, akik a mániás epizód kezelésére olanzapint kapnak, a visszaesés megelőzésére ugyanekkora dózissal a terápia folytatása javasolt. Ha egy újabb mániás, kevert vagy depresszív epizód lép fel, az olanzapin-kezelést folytatni kell (a dózis megfelelő kiválasztásával), a hangulati tüneteknek klinikailag megfelelő kiegészítő terápiával, ha klinikailag indokolt.

Schizophrenia, mániás epizód és a bipoláris zavar kiújulásának megelőzésének kezelése során a napi adagot az egyéni klinikai kép alapján lehet módosítani az 520 mg/nap dózistartományban. Az ajánlott kezdő dózisonál nagyobb adagot csak a klinikai állapot megfelelő újraértékelése után tanácsos adni és rendszerint legalább 24 órás időközönként történjen.

Az olanzapin étkezéstől függetlenül szedhető, mivel a táplálék nem befolyásolja a felszívódását. A kezelés befejezésekor megfontolandó az adagok fokozatos csökkentése.

Az Olanzapin Apotex szájban diszpergálódó tablettát a szájba kell helyezni, ahol gyorsan szétoszlik a nyálban. Ezután a tablettát könnyen lenyelhető. A szájban diszpergálódó tablettát nehéz ép állapotban eltávolítani a szájból. Mivel a szájban diszpergálódó tablettát törékeny, ezért célszerű azt a buborékfólia felnyitása után azonnal bevenni. A másik lehetőség az, hogy közvetlenül a bevétel előtt egy egész pohár vízben – vagy más megfelelő folyadékban (narancslé, almalé, tej vagy kávé) – feloldja.

Az olanzapin szájban diszpergálódó tablettát biológiailag egyenértékű az olanzapin filmtablettával, ahhoz hasonló a felszívódás sebessége és mértéke. Az adagja és az adagolás gyakorisága megegyezik az olanzapin filmtablettáéval. Az olanzapin szájban diszpergálódó tablettát az olanzapin filmtabletta alternatívájaként alkalmazható.

Speciális populációk

Idősek

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg/nap) általában nem szükséges, azonban 65 éves és idősebb betegek esetében mérlegelendő, ha klinikai tényezők indokolják (lásd 4.4 pont).

Vese- és/vagy májkárosodás

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg) alkalmazása mérlegelendő ilyen betegeknél. Közepes fokú májelégtelenség (cirrhosis, Child-Pugh stádium A vagy B) esetében a kezdő dózis 5 mg legyen, amit csak kellő elővigyázatossággal ajánlott emelni.

Dohányzók

A kezdő dózist és a dózistartományt nem indokolt rutinszerűen módosítani a nemdohányzók esetén a dohányzókhoz képest. A dohányzás fokozhatja az olanzapin metabolizmusát. Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség esetén megfontolható az olanzapin adagjának emelése (lásd 4.5 pont).

Amennyiben egyszerre több tényező is jelen van, ami a metabolizmust lassíthatja (női nem, idős kor, nemdohányzás), alacsonyabb kezdő adagot tanácsos választani, és ezen betegeknél a dózis emelése (amennyiben szükséges), óvatosságot igényel.

Azon esetekben, amikor 2,5 mg-os dózisonövelés szükséges, akkor az Olanzapin Apotex filmtabletta alkalmazása javasolt.

(Lásd 4.5 és 5.2 pont)

Gyermekek

Az olanzapin nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt. Serdülő betegek bevonásával történt rövid ideig tartó vizsgálatokban nagyobb mértékű testtömeg-növekedést, lipidszint- és prolaktinszint-változásokat jelentettek, mint a felnőtt betegek vizsgálataiban (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Zárt zugú glaucoma ismert kockázata.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az antipszichotikus kezelés során a beteg klinikai állapotának javulása több naptól néhány hétig tarthat. Ezen időszak alatt a beteget szorosan ellenőrizni kell.

Demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarok

Az olanzapin alkalmazása a mortalitás növekedése, valamint a cerebrovascularis katasztrófa kockázata miatt demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarokban szenvedő betegeknek nem javasolt. A demenciával kapcsolatos pszichózisban és/vagy viselkedési zavarban szenvedő idős betegek (átlagos életkor 78 év) placebokontrollos (6-12 hét időtartamú) klinikai vizsgálataiban az olanzapinnal kezelt betegek halálozásának incidenciája kétszer magasabb volt a placebóval kezelt betegekénél (sorrendben: 3,5% vs. 1,5%). A halálozás magasabb incidenciája nem függött össze az olanzapin adagjával (az átlagos napi adag 4,4 mg) vagy a kezelés időtartamával. Azok a kockázati tényezők, amelyek ebben a betegpopulációban hajlamosíthatnak a mortalitás növekedésére, a következők: >65 év feletti életkor, dysphagia, sedatio, alultápláltság és dehidráció, tüdőbetegségek (pl. pneumonia aspiratióval vagy anélkül) vagy benzodiazepinek egyidejű használata. Azonban az olanzapinnal kezelt betegek halálozási incidenciája ezektől a kockázati tényezőktől függetlenül magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeké.

Ugyanezen klinikai vizsgálatok során cerebrovascularis nemkívánatos eseményeket jelentettek (pl. stroke, transiens ischaemiás attack), melyek között halálos kimenetelűek is voltak. Az olanzapinnal kezelt betegeknek a cerebrovascularis nemkívánatos események incidenciája háromszor magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknek (sorrendben: 1,3% vs. 0,4%). Minden, olanzapinnal és placebóval kezelt betegnél, akinél cerebrovascularis esemény jelentkezett, voltak előzetesen fennálló kockázati tényezők. A >75 év feletti életkor és a vascularis/kevert demencia – az olanzapinkezelés tekintetében – a cerebrovascularis nemkívánatos események szempontjából kockázati tényezőnek bizonyultak. Az olanzapin hatásossága nem volt bizonyított ezekben a vizsgálatokban.

Parkinson-kór

Parkinson-kóros betegeknek a dopaminagonista kiváltotta pszichózis kezelésére az olanzapin alkalmazása nem javasolt. A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran jelezték a Parkinson-kór tünetegyüttesének és a hallucinációknak a romlását, gyakrabban, mint placebokezelés mellett (lásd 4.8 pont), és a pszichotikus tünetek kezelésében az olanzapin nem volt hatékonyabb a placebónál. Ezekben a vizsgálatokban kezdeti követelmény volt, hogy a betegek állapota a Parkinson elleni (dopaminagonista) gyógyszerek legalacsonyabb hatékony adagja mellett stabil legyen, és az egész vizsgálat során ugyanazokat a Parkinson elleni gyógyszereket és adagolásokat kapják. Az olanzapinkezelést napi 2,5 mg-os adaggal kezdték és a vizsgáló megítélése alapján legfeljebb napi 15 mg-os adagig titrálták.

Neurolepticus malignus szindróma (NMS)

Az NMS egy potenciálisan életveszélyes állapot, melyet a neuroleptikumok alkalmazásával kapcsolatban írtak le. NMS előfordulását ritkán olanzapinkezelés kapcsán is jelentettek. Az NMS klinikai jelei: hyperpyrexia, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot és a vegetatív instabilitás jelei (szabálytalan pulzus vagy ingadozó vérnyomás, tachycardia, verejtékezés és cardialis dysrhythmia). A további jelek közé tartozhat az emelkedett kreatinfoszfokináz szint, a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. NMS-ra jellemző jelek és tünetek észlelésekor, illetve ismeretlen eredetű, az NMS klinikai megnyilvánulásai nélkül fennálló magas láz esetén minden neuroleptikumnak, köztük az olanzapinnak az adagolását is fel kell függeszteni.

Hyperglykaemia és diabetes

Nem gyakran beszámoltak hyperglykaemiáról és/vagy diabetes kialakulásáról vagy exacerbációjáról, amely esetenként ketoacidosis vagy kómával szövődött és néhány esetben halállal végződött (lásd 4.8 pont). Néhányszor beszámoltak ezt megelőző testsúlynövekedésről, ami hajlamosító tényező lehet.

Megfelelő klinikai ellenőrzés ajánlott az antipszichotikumokra vonatkozó irányelvek szerint, pl. a vércukorszint mérése a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően évente. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel (beleértve az Olanzapin Apotexet) kezelt

betegeknél figyelni kell a hyperglykaemia okozta panaszokat és tüneteket (mint a polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), és a diabeteses betegeket, illetve a diabetes kockázati tényezőivel rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, hogy vércukorszint szabályozásuk nem rosszabbodott. Rendszeresen ellenőrizni kell a testtömeget, pl. a kezelés megkezdése előtt, 4, 8 és 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően negyedévente.

Lipidszintek változásai

Placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a lipidszintek nemkívánatos változásait észlelték az olanzapinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A lipidszintek változásait klinikailag megfelelő módon kell kezelni, különösen a dyslipidaemiás betegeknél és a lipidanyagcsere-zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel kezelt betegeknél (beleértve az Olanzapin Apotexet) az antipszichotikumokra vonatkozó irányelveknek megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a lipidszinteket, pl. a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően 5 évente.

Antikolinerg hatás

Míg az olanzapin *in vitro* antikolinerg hatást mutatott, a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok szerint az ezzel összefüggő események incidenciája alacsony volt. Mindazonáltal, mivel kísérbetegségekben szenvedő betegek olanzapinkezelésével kapcsolatban kevés a klinikai tapasztalat, ezért óvatosság szükséges prostata hypertrophiában, paralytikus ileusban és hasonló állapotokban.

Májműködés

Gyakran megfigyelték a hepatikus aminosztransferázok, ALT, AST átmeneti, tünetmentes megemelkedését, különösen a kezelés kezdetén.

Az olyan betegeknél, akiknél az ALT és/vagy az AST emelkedett, akiknél a májkárosodás okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, akiknél a máj korlátozott funkcionális rezervkapacitásával járó állapot áll fenn, és az olyan betegeknél, akiket potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel kezeltek, elővigyázatosság szükséges és kontrollvizsgálat elvégzéséről kell gondoskodni. Amennyiben hepatitis igazolható (beleértve a hepatocelluláris, cholestasisissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást), az olanzapinkezelést abba kell hagyni.

Neutropenia

Elővigyázatosság szükséges a következő esetekben: bármely okból kialakult leukopenia és/vagy neutropenia, ismerten neutropeniát okozó gyógyszeres kezelés, gyógyszer által kiváltott csontvelődepresszió/toxicitás a kórelőzményben, társbetegség által kiváltott csontvelődepresszió, sugár vagy kemoterápia, hypereosinophiliával járó vagy myeloproliferatív kórképek. Olanzapin és valproát együttes alkalmazásakor gyakran írtak le neutropeniát (lásd 4.8 pont).

A kezelés abbahagyása

Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően nagyon ritkán ($\geq 0,01\%$ és $< 0,1\%$) a következő akut tünetekről számoltak be: verejtékezés, álmatlanság, tremor, nyugtalanság, hányinger vagy hányás.

QT szakasz

Klinikai vizsgálatokban jelentős QTc megnyúlás (Fridericia szerinti QT korrekció [QTcF] ≥ 500 millisecondum [msec] bármikor a vizsgálat során, azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor a QTcF < 500 msec volt) nem gyakran ($0,1\%$) fordult elő az olanzapinnal kezelt betegeknél, és a társuló cardialis eseményekben nem volt szignifikáns eltérés a placebocsoportéhoz képest. Azonban kellő körültekintés szükséges, ha az olanzapint egyéb QTc-megnyúlást okozó gyógyszerrel adják együtt, különösen idős korban, valamint veszélyeztetett hosszú QT-szindrómás betegeknél, pangásos szívelégtelenségben, szívizom hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában.

Thromboembolisatio

Az olanzapinkezelés és a vénás thromboembolisatio (VTE) időbeni összefüggéséről nem gyakran ($\geq 0,1\%$ és $< 1\%$) beszámoltak. A vénás thromboembolisatio és az olanzapinkezelés között oki összefüggést nem állapítottak meg. Mindazonáltal, mivel a schizophreniában szenvedő betegeknél gyakran észlelhetők a vénás thromboembolisatio szerzett kockázati tényezői, a vénás

thromboembolisatio minden lehetséges rizikófaktorát (pl. a betegek immobilizációját) azonosítani kell, és preventív lépéseket kell tenni.

Általános központi idegrendszeri hatás

Az olanzapin központi idegrendszeri hatásai miatt a centrálisan ható egyéb gyógyszerekkel és alkohollal való együttes adásakor óvatosság szükséges. Az olanzapin *in vitro* mutatott dopaminantagonista hatása miatt antagonizálhatja a direkt vagy indirekt dopaminagonisták hatását.

Görcsrohamok

Olanzapint csak kellő körültekintéssel szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsroham vagy a görcsküszöböt csökkentő tényezők szerepelnek. Olanzapinnal kezelt betegeknél nem gyakran leírták görcsrohamok előfordulását. A legtöbb ilyen esetben szerepelt az anamnézisben görcsroham vagy annak rizikófaktorai.

Tardiv dyskinesia

Az egy évig vagy ennél rövidebb ideig tartó összehasonlító vizsgálatokban olanzapin esetében a kezelés során kialakuló dyskinesia incidenciája statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindazonáltal, hosszan tartó expozíció során a tardiv dyskinesia kialakulásának kockázata növekszik, ezért a tardiv dyskinesia jeleinek vagy tüneteinek észlelése esetén mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését vagy a kezelést abbahagyását. A terápia megszüntetése után ezek a tünetek átmenetileg súlyosbodhatnak, vagy éppenséggel csak utána jelentkezhetnek.

Orthostaticus hypotonia

Orthostaticus hypotoniát észleltek ritkán idős betegeknél az olanzapinnal végzett klinikai vizsgálatok során. 65 éves kor feletti betegeknél a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt.

Hirtelen szívhalál

Az olanzapin forgalomba hozatalát követő jelentésekben hirtelen haláleseteket írtak le az olanzapint alkalmazó betegeknél. Egy retrospektív obszervációs kohorsz vizsgálatban az olanzapinnal kezelt betegeknél megközelítőleg kétszeres volt a feltételezett hirtelen szívhalál kockázata azokhoz a betegekhez képest, akik nem szedtek antipszichotikumokat. A vizsgálatban az olanzapin kockázata hasonló volt egy összesített elemzésben szereplő, atípusos antipszichotikumok kockázatához.

Gyermekek

Az olanzapin alkalmazása nem javallt gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél. 1317 éves betegeket bevonó vizsgálatok során többféle mellékhatást jelentettek, beleértve a hízást, változásokat a metabolikus paraméterekben és a prolaktinszintek emelkedéseit (lásd 4.8 és 5.1 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az olanzapin hatását befolyásoló potenciális interakciók

Az olanzapin a CYP1A2n keresztül metabolizálódik, ezért olyan vegyületek, melyek kifejezetten ezt az izoenzimet indukálják vagy gátolják, befolyásolhatják az olanzapin farmakokinetikáját.

CYP1A2 indukció

Dohányzás, valamint karbamazepinkezelés fokozhatja az olanzapin metabolizmusát, ami csökkent olanzapinkoncentrációhoz vezethet. Csak enyhe, illetve közepes mértékű olanzapin clearance növekedést észleltek. Ennek klinikai következményei valószínűleg nem jelentősek, de javasolt a klinikai monitorozás, és szükség esetén megfontolandó az olanzapin adag emelése (lásd 4.2 pont).

CYP1A2 gátlás

A fluvoxamin, ami specifikus CYP1A2 inhibitor, szignifikánsan gátolja az olanzapin metabolizmusát. Fluvoxamin alkalmazását követően az olanzapin C_{max} értéke nemdohányzó nőknél átlagosan 54%-kal, dohányzó férfiaknál 77%-kal nőtt. Az olanzapin AUC értékének átlagos növekedése sorrendben 52%, ill. 108% volt. Fluvoxamint vagy bármely más CYP1A2 aktivitást gátló szert, pl. ciprofloxacint szedő

betegeknél megfontolandó az alacsonyabb kezdő olanzapin dózis alkalmazása. Amennyiben CYP1A2 inhibitor kezelést kezdenek a betegnél, mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését.

Csökkent biohasznosulás

Az aktív szén 50-60%-kal csökkenti a per os alkalmazott olanzapin biohasznosulását, ezért az olanzapin bevétele előtt vagy után legalább 2 órával kell alkalmazni.

A CYP2D6 inhibitor hatású fluoxetin, valamint savközbősítők (alumínium, magnézium) vagy cimetidin egyszeri adagja nem befolyásolták jelentősen az olanzapin farmakokinetikáját.

Az olanzapin lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre

Az olanzapin antagonizálhatja a direkt és indirekt dopaminagonisták hatását.

Az olanzapin *in vitro* nem gátolja a fő CYP450 izoenzimeket (pl. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Így különösebb interakció nem várható, amit az *in vivo* vizsgálatok is igazoltak, melyek során az olanzapin nem befolyásolja a triciklikus antidepresszánsok (melyek főként a CYP2D6on keresztül metabolizálódnak), a warfarin (CYP2C9), a teofillin (CYP1A2) és a diazepam (CYP3A4 és 2C19) metabolizmusát.

Az olanzapin lítiummal vagy biperidennel való együttadás esetén nem írtak le interakciót.

A valproát plazmaszintjének monitorozásakor észlelt adatok nem utalnak arra, hogy egyidejű olanzapinkezelés bevezetése után a valproát adagját módosítani kellene.

Általános központi idegrendszeri hatás

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik alkoholt fogyasztanak vagy olyan gyógyszereket kapnak, melyek a központi idegrendszer depresszióját válthatják ki.

Demenciában szenvedő Parkinson-kóros betegeknél az olanzapin egyidejű alkalmazása Parkinson-kór elleni gyógyszerekkel nem javasolt (lásd 4.4 pont).

QTc szakasz

Óvatosság szükséges, ha az olanzapint olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél nem végeztek célzott és megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokat. Amennyiben az olanzapinnal kezelt beteg a terápia ideje alatt terhes lesz vagy terhességet tervez, értesítse kezelőorvosát. Mindazonáltal, mivel a humán tapasztalat korlátozott, terhesség alatt az olanzapin csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny indokolja a magzat lehetséges kockázatát.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve az olanzapint) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, izomtónus fokozódás, izomtónus csökkenés, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Szoptatás

Egészséges szoptató nőknél végzett klinikai vizsgálatban az olanzapin kiválasztódott az anyatejbe. A becslések szerint a csecsemők átlagos expozíciója (mg/kg) steady state állapotban az anya olanzapin adagjának (mg/kg) 1,8%-a volt.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne szoptassák a csecsemőt, ha olanzapint szednek.

Termékenység

A termékenységre gyakorolt hatások nem ismertek (lásd 5.3 pontban a preklinikai információt).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az olanzapin aluszékonyságot és szédülést okozhat, ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetés és a veszélyes gépek kezelésének kockázatára.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

A klinikai vizsgálatok során az olanzapin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt leggyakoribb (a betegek $\geq 1\%$ -ánál észlelt) mellékhatás az aluszékonyság, súlygyarapodás, eosinophilia, prolaktin, koleszterin, vércukor és trigliceridszintek emelkedése (lásd 4.4 pont), glucosuria, étvágyfokozódás, szédülés, akathisia, parkinsonismus, leukopenia, neutropenia (lásd 4.4 pont), dyskinesia, orthostaticus hypotonia, antikolinerg hatások, a hepatikus aminoszterázok átmeneti, tünetmentes emelkedése (lásd 4.4 pont), kiütés, gyengeség, fáradtság, láz, arthralgia, emelkedett alkalikus foszfatázszint, magas gamma-glutamiltranszferázszint, magas húgysavszint, magas kreatinin-foszfokinázszint és oedema volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat a spontán jelentésekből származó és a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat és laboratóriumi vizsgálati eredményeit sorolja fel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
	Eosinophilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Thrombocytopenia ¹¹	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
		Túlérzékenység ¹¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Testtömeg-növekedés ¹	Koleszterinszint emelkedése ^{2,3} Vércukorszintek emelkedése ⁴ Trigliceridszint emelkedése ^{2,5} Glucosuria Étvágyfokozódás	Diabetes kialakulása vagy exacerbatiója, esetenként ketoacidosisal vagy kómával szövődve, beleértve néhány halállal végződő esetet (lásd 4.4 pont) ¹¹	Hypothermia ¹²	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Aluszékonyság	Szédülés Akathisia ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesia ⁶	Görcsrohamok, amelyek kapcsán a legtöbb esetben az anamnézisben szereplő görcsrohamról vagy a görcsrohamok kockázati tényezőiről számoltak be ¹¹ Dystonia (beleértve az oculogyriát is) ¹¹ Tardiv dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysarthria Dadogás ¹¹ Nyugtalan láb szindróma ¹¹	Neuroleptikus malignus szindróma (lásd 4.4 pont) ¹² A kezelés leállítását követő tünetek ^{7, 12}	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
		Bradycardia QT _c -megnyúlás (lásd 4.4 pont)	Kamrai tachycardia/fibrilláció, hirtelen bekövetkező halál (lásd 4.4 pont) ¹¹	
Érbetegségek és tünetek				
Orthostatikus hypotonia ¹⁰		Thromboembolia (beleértve a pulmonalis emboliát és mélyvénás thrombosit is) (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
		Orrvérzés ⁹		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	Enyhe, átmeneti antikolinerg hatások beleértve a székrekedést és	Hasi distensio ⁹ Fokozott nyáleválasztás ¹¹	Pancreatitis ¹¹	

	szájszárazságot			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
	Hepatitis aminotranszferázok (ALT, AST) aktivitásának átmeneti, tünetmentes emelkedése, leginkább a kezelés elején (lásd 4.4 pont)		Hepatitis (beleértve a hepatocelluláris, cholestatissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást) ¹¹	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
	Kiütés	Fényérzékenységi reakció Hajhullás		Eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerrea- kció (DRESS- szindróma)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
	Arthralgia ⁹		Rhabdomyolysis ¹¹	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
		Vizelet inkontinencia Vizeletretenció Nehezebben induló vizeletürítés ¹¹		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				
				Újszülöttkori gyógyszerme- gvonási szindróma (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
	Erectilis dysfunctio férfiaknál Csökkent libido- férfiaknál és nőknél	Amenorrohea Emlők megnagyobbodása Galactorrhoea nőknél Gynaecomastia/emlők megnagyobbodása férfiaknál	Priapismus ¹²	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	Gyengeség Fáradtság Oedema Láz ¹⁰			

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Emelkedett prolaktinszintek ⁸	Alkalikus foszfatáz emelkedése ¹⁰ Magas kreatin-foszfokinázszint ¹¹ Magas gamma-glutamiltranszferáz-szint ¹⁰ Magas húgysavszint ¹⁰	Összbilirubinszint emelkedése		

¹ Klinikailag jelentős súlygyarapodást figyeltek meg minden kiindulási testtömeg index (BMI) kategóriában. Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 47 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (22,2%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (4,2%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (0,8%) volt. Hosszútávú (legalább 48 hetes) expozíció esetén nagyon gyakori volt a betegek expozíciót megelőző testtömegének $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ és $\geq 25\%$ os növekedése (64,4%, 31,7% illetve 12,3%).

² Az éhomi lipidértékek (összkoleszterin, LDLkoleszterin és trigliceridek) átlagos emelkedése nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél az olanzapin expozíciót megelőzően nem volt a lipid anyagcsere zavarára utaló lelet.

³ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,17$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 6,2$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 5,17 < 6,2$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 6,2$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,56$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek (≥ 7 mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi vércukorszint ($\geq 5,56 < 7$ mmol/l) magas szintre emelkedése (≥ 7 mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,69$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 2,26$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,69$ mmol/l $< 2,26$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 2,26$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁶ A klinikai vizsgálatok során a parkinsonismus és dystonia incidenciája szám szerint magasabb volt az olanzapinnal kezelt betegek körében, mint a placebocsoportban, azonban statisztikailag nem volt szignifikáns különbség. Az olanzapinnal kezelt betegekben ritkábban fordult elő parkinsonismus, akathisia és dystonia, mint a haloperidol titrált dózisaival kezeltéknél. Mivel az előzetesen fennálló individuális akut és tardiv extrapyramidális mozgászavarokról nem áll rendelkezésre részletes információ, e pillanatban még nem jelenthető ki, hogy az olanzapin kisebb mértékben okoz tardiv dyskinesiat és/vagy más tardiv extrapyramidális tüneteket.

⁷ Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően jelentettek akut tüneteket, mint pl. verejtékezést, álmatlanságot, tremort, nyugtalanságot, hányingert és hányást.

⁸ A legfeljebb 12 hétig tartó klinikai vizsgálatok során a vizsgálat megkezdésekor normál prolaktinszintű, olanzapinnal kezelt betegek megközelítőleg 30%-ánál haladták meg a prolaktinplazmakoncentrációk a normálérték felső határát. Ezeknek a betegeknél a többségénél az emelkedés általában enyhe volt, és a normálérték felső határának kétszerese alatt maradt.

⁹ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatás.

¹⁰ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban mért eredmények értékelése alapján.

¹¹ A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával meghatározott gyakorisággal jelentettek.

¹² A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával, a 95%-os konfidencia intervallum felső határértékénél becsült gyakorisággal jelentettek.

Hosszú távú expozíció (legalább 48 hét)

Az idő múlásával nőtt azon betegek aránya, akiknél a testtömegben, glükózértékben, teljes LDL/HDLkoleszterin értékben vagy a trigliceridértékekben kedvezőtlen, klinikailag szignifikáns változások léptek fel. Azoknál a felnőtt betegeknek, akik kezelése 912 hónapig tartott, az átlagos vércukorszint emelkedés mértéke kb. 46 hónap után lelassult.

További információk speciális populációkról

Demenciában szenvedő idős betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során az olanzapinkezelés a halálozás magasabb incidenciájával és cerebrovasculáris mellékhatásokkal társult a placebohoz képest (lásd 4.4 pont).

Ebben a betegcsoportban az olanzapin használatával kapcsolatos nagyon gyakori mellékhatások a járászavar és az elesések voltak. Gyakran figyeltek meg tüdőgyulladást, testhőmérséklet emelkedést, levertséget, erythemát, vizuális hallucinációkat és vizelet inkontinenciát.

Parkinson betegséggel összefüggő, gyógyszer(dopamin agonista) indukálta pszichózisban szenvedő betegek klinikai vizsgálatai során, a parkinsonos tünetegyüttes és a hallucinációk súlyosbodását figyelték meg nagyon gyakran és sűrűbben, mint placebo esetében.

Egy, a bipoláris mániában szenvedő betegek bevonásával készült klinikai vizsgálat során valproát és olanzapin együttes alkalmazása esetén a neutropenia incidenciája 4,1% volt, amit elősegíthetett a valproát magas vérszintje. Olanzapin és lítium vagy valproát együttes adásakor gyakrabban ($\geq 10\%$) fordult elő tremor, szájszárazság, étvágyfokozódás és súlygyarapodás. Gyakran jeleztek beszédzavart is. Olanzapin és lítium vagy divalproex együttes adásakor az akut (legfeljebb 6 hétig tartó) kezelés alatt a betegek 17,4%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése. Hosszú távú (legfeljebb 12 hónapig tartó) olanzapinkezelés során, amikor a bipoláris zavarban szenvedő betegek visszaesésének megakadályozása volt a cél, a betegek 39,9%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése.

Gyermekek Az olanzapin nem javallt gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők kezelésére. Bár nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, melyek a serdülőket felnőttekkel hasonlították volna össze, a serdülők bevonásával végzett vizsgálatok adatait összehasonlították a felnőtt vizsgálatok adataival.

A következő táblázat azokat a mellékhatásokat foglalja össze, melyeket gyakrabban jelentettek serdülő (1317 éves) betegeknek, mint felnőtteknek, illetve azokat a mellékhatásokat, melyeket csak serdülő betegek bevonásával végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során azonosítottak. Klinikailag jelentős súlygyarapodás ($\geq 7\%$) előfordulása gyakoribbnak tűnik a serdülő populációban a hasonló expozíciónak kitett felnőttekhez képest. A testtömeg gyarapodás nagysága és azon serdülő betegek aránya, akiknél klinikailag szignifikáns testtömeg gyarapodás lépett fel, nagyobb volt hosszútávú expozíció (legalább 24 hét) esetén, mint a rövid távú kezelésnél.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Súlygyarapodás¹³, emelkedett trigliceridszintek¹⁴, étvágyfokozódás. <i>Gyakori:</i> Emelkedett koleszterin szintek¹⁵
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Sedatio (beleértve a hypersomniát, levertséget, aluszékonyságot).
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori:</i> Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Emelkedett hepatikus aminosztransferázaktivitás (ALT/AST; lásd 4.4 pont).
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei <i>Nagyon gyakori:</i> Összbilirubinszint csökkenése, emelkedett GGTaktivitás, emelkedett prolaktinszintek¹⁶.

¹³ Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 22 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (40,6%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (7,1%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (2,5%) volt. Hosszútávú (legalább 24 hetes) expozíció esetén a betegek 89,4%-ánál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ -kal, 55,3%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 15\%$ -kal és 29,1%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 25\%$ -kal.

¹⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,016$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,016$ mmol/l $< 1,467$ mmol/l) magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi koleszterin szint ($< 4,39$ mmol/l) magasra emelkedését ($\geq 5,17$ mmol/l) gyakran észlelték. Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 4,39$ $< 5,17$ mmol/l) magasra emelkedése ($\geq 5,17$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

¹⁶ A plazma prolaktinszintek emelkedését a serdülőkorú betegek 47,4%-ánál jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A túlادagolás kapcsán nagyon gyakran (incidencia: $> 10\%$) megfigyelhető tünetek közé tartozik a tachycardia, az agitatio/aggresszivitás, a dysarthria, a különböző extrapyramidális tünetek és a sedatiótól a comáig terjedő csökkent éberségi szint.

A túladagolás egyéb, orvosilag jelentős következményei közé tartozik a delírium, konvulzió, coma, esetleg neuroleptikus malignus szindróma, légzésdepresszió, aspiratio, hypertonia vagy hypotonia, szívritmuszavarok (a túladagolások kevesebb, mint 2%-ánál) és keringés és légzés leállás. Közöltek fatális kimenetelt 450 mg akut túladagolása esetén is, azonban leírtak túlélést megközelítőleg 2 g orális olanzapin akut túladagolását követően is.

Kezelés

Az olanzapin specifikus antidotuma nem ismert. Hánytatás nem javasolt. A túladagolás kezelésének szokásos eljárásai lehetnek indokoltak (gyomormosás, aktív szén alkalmazása). Az aktív szén használata az olanzapin biohasznosulását 50-60%-kal csökkentette.

A tüneti kezelést, valamint a vitális funkciók monitorozását a klinikai tünetek alapján kell végezni, beleértve a hypotonia és a keringésösszeomlás kezelését és a légzés támogatását. Adrenalin, dopamin vagy egyéb preceptor stimuláló sympathomimetikum alkalmazása kerülendő, mivel ronthatják a fennálló hypotoniát. A cardiovascularis rendszer monitorozása szükséges az esetleges ritmuszavarok észlelése érdekében. A szoros orvosi felügyeletet és a monitorozást a beteg felépüléséig kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszicholeptikumok, diazepinek, oxazepinek, tiazepinek és oxepinek, ATC kód N05AH03.

Farmakodinámiás hatások

Az olanzapin antipszichotikus, antimániás és hangulatstabilizáló gyógyszer, amely számos receptorrendszeren keresztül fejti ki széles farmakológiai hatását.

A preklinikai vizsgálatokban az olanzapin a szerotonin ($5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$), a dopamin (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), az M_1M_5 kolinerg muszkarinreceptorok, továbbá az α_1 adrenerg és a H_1 hisztamin receptorokhoz különböző mértékben kötődött ($K_i < 100$ nM). E receptorkötődési profilnak megfelelően állati viselkedési vizsgálatokban $5HT$, dopamin és kolinergantagonista hatásának bizonyult. *In vitro* és *in vivo* tesztekben az $5HT_2$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Az elektrofiziológiai vizsgálatok szerint az olanzapin szelektíven gátolta a mesolimbikus (A_{10}) dopaminerg rendszert, míg csekély hatása volt a striatalis (A_9) extrapiramidális rendszer motoros tevékenységére. Az olanzapin kisebb, catalepsiát még nem okozó adagban (mely effektus a motoros mellékhatásokra utalna) alkalmazva csökkentette a kondicionált elkerülési viselkedésválaszt, mely az antipszichotikus aktivitás jelzője. Néhány más antipszichotikus szertől eltérően az olanzapin "anxiolytikus" tesztben növeli a válaszadást.

Egészséges önkénteseknél egyszeri orális 10 mg adaggal végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálat során az olanzapin az $5HT_{2A}$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Ezenfelül, a schizophreniás betegeknél végzett SPECT (egyfotonemissziós számítógépes tomográfia) vizsgálat kimutatta, hogy az olanzapinra reagáló betegeknél a striatalis D_2 dopamin receptorok gátlása kisebb mértékű volt, mint néhány egyéb antipszichotikumra és risperidonra reagáló betegnél, míg a receptorgátlás hasonló volt a klozapinra reagáló betegeknél.

Klinikai hatásosság

Kettő, két placeboval kontrollált vizsgálatban és kettő, három komparátorral kontrollált, összesen több mint 2900, mind pozitív, mind negatív tünetekkel bíró schizophreniás beteget bevonó klinikai vizsgálatban az olanzapinhoz mind a pozitív, mind a negatív tünetek vonatkozásában statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás társult.

Egy multinacionális, kettősvak, összehasonlító vizsgálatban, amelybe schizophreniában, schizoaffectív és rokon természetű betegségekben szenvedő betegeket ($n=1481$) vontak be, akik különböző mértékben társuló depresszív tüneteket mutattak (a Montgomery-Asberg depressziós skálán a kiindulási érték 16,6 volt), a prospektív szekunder analízis a hangulati pontszámok statisztikailag

szignifikáns ($p=0,001$) javulását igazolta az olanzapin esetében (6,0), összehasonlítva a haloperidollal (3,1).

Bipoláris zavar mániás vagy kevert epizódjában 3 hetes kezelést követően az olanzapin a placebónál és a valproinsav nátriumsójánál (divalproex) hatékonyabbnak bizonyult a mániás tünetek csökkentésében. A mániás és depresszív tünetek mérséklődésének arányát tekintve az olanzapin hatékonysága a 6. és 12. héten hasonló volt a haloperidoléhoz. Lítiummal vagy valproáttal minimum 2 hétig kezelt betegeknél a terápia 10 mg olanzapinnal történő kiegészítése (az olanzapin lítiummal vagy valproáttal történő együttes adagolása) a mániás tüneteket jobban csökkentette, mint a lítium vagy valproát monoterápia a 6. hét után.

Egy 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melyben a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapinkezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy placebo-terápiára randomizálták, az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve. Az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns mértékben előnyösebb volt a mania vagy a depressio kiújulását tekintve is.

Egy második, 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melybe a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapin és lítium kombinált kezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy lítium monoterápiára randomizálták, az olanzapin statisztikailag nem volt kevésbé hatásos, mint a lítium a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve (olanzapin 30,0%, lítium 38,3%; $p=0,055$).

Egy 18 hónapig tartó kombinációs terápiás vizsgálatban, melybe olanzapin és egy hangulatstabilizáló készítmény kombinációjával (lítiummal vagy valproáttal) egyensúlyba került, mániás vagy kevert epizódban lévő betegeket vontak be, az olanzapin hosszútávú együttes adása lítiummal vagy valproáttal statisztikailag nem volt szignifikánsan hatásosabb a lítium vagy valproát monoterápiához képest a bipoláris epizód kiújulásának késleltetésében, melyet a tüneti (diagnosztikus) kritériumok szerint határoztak meg.

Gyermekek

Kontrollos hatásossági adatok serdülők körében (13-17 éves korban) rövid távú, schizophreniában (6 hét) és bipoláris zavarhoz társuló mániában (3 hét) végzett vizsgálatokra korlátozódnak, a vizsgálatokba kevesebb, mint 200 serdülőt vontak be. Az olanzapint flexibilis adagolásban alkalmazták, 2,5 mg kezdeti adaggal és napi 20 mg-os adagig terjedően. Az olanzapinkezelés ideje alatt a serdülők súlygyarapodása szignifikáns mértékben nagyobb volt, mint a felnőtteké. Az éhomi teljes koleszterin, LDLkoleszterin, triglicerid és prolaktinszintek változásainak mértéke (lásd 4.4 és 4.8 pont) serdülőknél nagyobb volt, mint a felnőtteknél. Nincsenek kontrollos adatok a terápiás hatás fenntartására vagy a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.4 és 4.8 pont). A hosszú távú biztonságosságra vonatkozó információ elsősorban nyílt, nem kontrollos adatokra korlátozódik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az olanzapin szájból diszpergálódó tabletta biológiailag egyenértékű az olanzapin filmtablettával, ahhoz hasonló a felszívódás sebessége és mértéke. Az olanzapin szájból diszpergálódó tabletta az olanzapin filmtabletta alternatívájaként alkalmazható.

Felszívódás

Az olanzapin per os alkalmazást követően jól felszívódik, a plazmacsúcskoncentrációját a bevételt követő 58. órában éri el. Felszívódását az étkezés nem befolyásolja. A teljes per os alkalmazás biohasznosulása az intravénáséhoz képest nem ismeretes.

Eloszlás

A vérplazmában az (kb. 7-1000 ng/ml koncentrációig terjedő) olanzapin mintegy 93%-a fehérjékhez kötődött. Az olanzapin elsősorban albuminhoz és a savanyú α_1 -glikoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

Az olanzapin a májban konjugáció és oxidáció útján metabolizálódik. Fő keringő metabolitja, a 10-N-glukuronid származék, nem jut át a véragy gáton. Metabolitjai, az N-dezmetil- és a 2-hidroximetil származékai, melyek a citokróm-P450-CYP1A2 és P450-CYP2D6 enzimek közreműködésével képződnek, állatkísérletekben szignifikánsan kisebb *in vivo* farmakológiai hatásúak, mint az olanzapin. A farmakológiai hatást nagyrészt az anyavegyület fejté ki.

Elimináció

Per os alkalmazást követően egészséges egyénekben az olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje és clearance értéke a nemtől és az életkortól függően változik.

Egészséges időskorú egyénekben (65 éves kor felett) az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt (51,8 óra, míg a fiatalabbaknál 33,8 óra) és a clearance csökkent (17,5 versus 18,2 l/óra). Az időskorúaknál észlelt farmakokinetikai variabilitás a fiatalabb populáció határértékein belül van. 65 évesnél idősebb 44 schizophreniás beteg esetében az alkalmazott 520 mg/nap adag olanzapin kapcsán megfigyelt nemkívánatos események nem különböztek a fiatalabb populációnál megfigyeltéktől.

Nők esetében a per os alkalmazott olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje a férfiakhoz képest kissé hosszabb volt (36,7 versus 32,3 óra) és a clearance csökkent (18,9 versus 27,3 l/óra). Azonban a női betegek esetén (n=467) 520 mg olanzapin szedésekor tapasztalt biztonságossági profil hasonló volt a férfiakéhoz (n=869).

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegekben (kreatinin clearance < 10 ml/perc) egészséges egyénnel összehasonlítva az átlagos eliminációs felezési idők és a készítmény clearance között nem volt szignifikáns különbség (37,7 versus 32,4 óra ill. 21,2 versus 25,0 l/óra). Az izotóppal jelölt olanzapinnak kb. 57%-a jelenik meg a vizeletben, főként metabolitok formájában.

Májkárosodás

Egy, a beszűkült májműködés hatását értékelő kisméretű vizsgálatban, amelyben 6, klinikailag jelentős (Childs Pugh A (n = 5) és B (n = 1)) cirrhosisban szenvedő beteg vett részt, azt találták, hogy a májkárosodás csekély hatással van a szájon át alkalmazott olanzapin (egyszeri 2,5 – 7,5 mg dózis) farmakokinetikájára. Egyhe és közepesen súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknek kismértékben növekedett a szisztémás clearance és rövidebb lett az eliminációs felezési idő, a májműködési zavar nélküli betegekhez képest (n = 3). Több dohányzó volt a cirrhosisban szenvedő betegek között (4/6; 67%), mint a májműködési zavar nélküli csoportban (0/3; 0%).

Dohányzás

Nemdohányzó nőknél és férfiaknál az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt és a clearance csökkent a dohányzókéhoz képest (38,6 versus 30,4 óra, illetve 18,6 versus 27,7 l/óra).

Fiatalokban, férfiakban, illetve dohányzóknál az olanzapin eliminációja gyorsabb az idősebbekhez, a nőkhöz, illetve a nemdohányzókhöz viszonyítva. Az életkor, a nem és a dohányzás azonban az egyéni különbségekhez képest csak csekély mértékben befolyásolja az olanzapin farmakokinetikáját.

Kaukázusi, japán és kínai betegek vizsgálatakor a három populáció között nem találtak különbséget az olanzapin farmakokinetikájában.

Gyermekek

Serdülők (1317 éves korig): Az olanzapin farmakokinetikája hasonló serdülőkben és felnőttekben. A klinikai vizsgálatok során az átlagos olanzapin expozíció kb. 27%-kal magasabb volt serdülőkben. A serdülők és felnőttek közötti demográfiai különbségek közé tartozik, hogy a serdülőknek alacsonyabb a testsúlya és kevesebben dohányoztak közülük. Ezek a tényezők talán hozzájárulnak a serdülőkben észlelt magasabb átlagos expozícióhoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás (egyszeri adag esetében)

Az orális alkalmazást követő toxicitás jelei rácsálóknál jellemzőek voltak a hatékony neuroleptikumokéra: az aktivitás csökkenése, coma, tremor, clonusos görcsök, salivatio és csökkent súlygyarapodás. A median letális dózis kb. 210 mg/ttkg (egereknél) illetve 175 mg/ttkg (patkányoknál) volt. Kutyák esetében 100 mg/ttkg egyszeri per os adagot alkalmazva nem fordult elő mortalitás. A klinikai tünetek között sedatio, ataxia, tremor, szapora szív működés, nehézlégzés, miózis és anorexia szerepelt. Majmoknál 100 mg/ttkgig terjedő egyszeri orális adagok kimerültséggel jártak, magasabb dózis esetén tudatzavart figyeltek meg.

Ismételt dózisú toxicitás

Egerekben végzett, 3 hónapig tartó, valamint patkányokban és kutyákban végzett, egy évig tartó vizsgálatok során főként a központi idegrendszer depresszióját, antikolinerg hatást és perifériás haematológiai eltéréseket észleltek. A kísérleti állatoknál a központi idegrendszer depressziójához tolerancia fejlődött ki. Magas dózisoknál a növekedés paraméterei csökkentek. Patkányoknál a magasabb prolaktinszint kapcsán reverzibilis ovarium és uterus súlycsökkenést, valamint a vaginális epithelium és az emlőmirigy reverzibilis morfológiai változásait észlelték.

Hematológiai toxicitás

Hematológiai parameterekre gyakorolt hatás mindegyik fajnál megfigyelhető volt, úgymint a keringő leukocyták dózistól függő csökkenése az egerekben és a keringő leukocyták nem specifikus csökkenése patkányokban; bár csontvelőt károsító cytotoxicitásra nem volt bizonyíték. Kutyáknál, melyeket 8 vagy 10 mg/kg/nap olanzapinnal kezeltek, reverzibilis neutropenia, thrombocytopenia vagy anaemia alakult ki (a teljes olanzapin adag [AUC] 1215-ször nagyobb volt, mint az emberi használat során alkalmazott 12 mg-os dózis esetében). Cytopeniás kutyákban a csontvelő őse és proliferáló sejtjeivel kapcsolatosan nem voltak mellékhatások.

Reproduktív toxicitás

Az olanzapinnak nem volt teratogén hatása. A sedatio befolyásolta a hím patkányok párosodását. 1,1 mg/ttkg adagolás (a maximális humán adag háromszorosa) befolyásolta az oestrus ciklusát és 3 mg/ttkg (a maximális humán adag kilenceszerese) patkányokban érintette a reprodukciós paramétereket. Olanzapinnal kezelt patkányok utódainál a magzati fejlődés lassúbb volt, és az utódok aktivitása átmenetileg csökkent.

Mutagenitás

A teljes körű standard tesztek során, melyek között szerepelt a bakterialis mutációs teszt és *in vitro*, valamint orális *in vivo* emlős tesztek is, az olanzapin nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek.

Karcinogenitás

Az egereknél és patkányoknál végzett orális olanzapin vizsgálatok eredményei alapján a készítmény nem carcinogen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Mikrokristályos cellulóz
Karmellóz-kalcium
Szukralóz
Magnéziumsztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 db, 56 db és 98 db szájbán diszpergálódó tabletta alumínium/alumínium buborékcsoomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/008-009
EU/1/10/635/017

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10.06.2010

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 10 mg szájbán diszpergálódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg olanzapin szájbán diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szájbán diszpergálódó tabletta.

Kerek, sárga, lapos, sugaras szélű tabletta, az egyik oldalán "APO" a másik oldalán '10', felette 'OL' jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

Az olanzapin schizophrenia kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akik a kezdeti terápiára jól reagáltak, az olanzapin a klinikai javulás fenntartásában is hatékonyak bizonyultak a fenntartó kezelés alatt.

Az olanzapin közepes fokú, illetve súlyos mániás epizód kezelésére javallt.

Az olanzapin a visszaesés megelőzésére is javallt azoknál a bipoláris zavarban szenvedő betegeknél, akik a mániás epizód során reagáltak az olanzapinkezelésre (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

Schizophrenia: Az olanzapin ajánlott kezdő dózisa 10 mg/nap.

Mániás epizód: kezdő dózis monoterápiában 15 mg/nap egyszeri adagban, vagy kombinált terápiában 10 mg/nap (lásd 5.1 pont).

A visszaesés megelőzése bipoláris zavarban: Az ajánlott kezdő dózis 10 mg/nap. Azoknál a betegeknél, akik a mániás epizód kezelésére olanzapint kapnak, a visszaesés megelőzésére ugyanekkora dózissal a terápia folytatása javasolt. Ha egy újabb mániás, kevert vagy depresszív epizód lép fel, az olanzapin-kezelést folytatni kell (a dózis megfelelő kiválasztásával), a hangulati tüneteknek klinikailag megfelelő kiegészítő terápiával, ha klinikailag indokolt.

Schizophrenia, mániás epizód és a bipoláris zavar kiújulásának megelőzésének kezelése során a napi adagot az egyéni klinikai kép alapján lehet módosítani az 520 mg/nap dózistartományban. Az ajánlott kezdő dózisonál nagyobb adagot csak a klinikai állapot megfelelő újraértékelése után tanácsos adni és rendszerint legalább 24 órás időközönként történjen.

Az olanzapin étkezéstől függetlenül szedhető, mivel a táplálék nem befolyásolja a felszívódását. A kezelés befejezésekor megfontolandó az adagok fokozatos csökkentése.

Az Olanzapin Apotex szájbán diszpergálódó tablettát a szájba kell helyezni, ahol gyorsan szétoszlik a nyálban. Ezután a tabletta könnyen lenyelhető. A szájbán diszpergálódó tablettát nehéz ép állapotban

eltávolítani a szájból. Mivel a szájbán diszpergálódó tabletta törékeny, ezért célszerű azt a buborékfólia felnyitása után azonnal bevenni. A másik lehetőség az, hogy közvetlenül a bevétel előtt egy egész pohár vízben – vagy más megfelelő folyadékban (narancslé, almalé, tej vagy kávé) – feloldja.

Az olanzapin szájbán diszpergálódó tabletta biológiailag egyenértékű az olanzapin filmtablettával, ahhoz hasonló a felszívódás sebessége és mértéke. Az adagja és az adagolás gyakorisága megegyezik az olanzapin filmtablettáéval. Az olanzapin szájbán diszpergálódó tabletta az olanzapin filmtabletta alternatívájaként alkalmazható.

Speciális populációk

Idősek

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg/nap) általában nem szükséges, azonban 65 éves és idősebb betegek esetében mérlegelendő, ha klinikai tényezők indokolják (lásd 4.4 pont).

Vese -és/vagy májkárosodás

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg) alkalmazása mérlegelendő ilyen betegeknél. Közepes fokú májelégtelenség (cirrhosis, ChildPugh stádium A vagy B) eseteiben a kezdő dózis 5 mg legyen, amit csak kellő elővigyázatossággal ajánlott emelni.

Dohányzók

A kezdő dózist és a dózistartományt nem indokolt rutinszerűen módosítani a nemdohányzók esetén a dohányzókhoz képest. A dohányzás fokozhatja az olanzapin metabolizmusát. Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség esetén megfontolható az olanzapin adagjának emelése (lásd 4.5 pont).

Amennyiben egyszerre több tényező is jelen van, ami a metabolizmust lassíthatja (női nem, idős kor, nemdohányzás), alacsonyabb kezdő adagot tanácsos választani, és ezen betegeknél a dózis emelése (amennyiben szükséges), óvatosságot igényel.

Azon esetekben, amikor 2,5 mg-os dózisznövelés szükséges, akkor az Olanzapin Apotex filmtabletta alkalmazása javasolt.

(Lásd 4.5 és 5.2 pont)

Gyermekek

Az olanzapin nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt. Serdülő betegek bevonásával történt rövid ideig tartó vizsgálatokban nagyobb mértékű testtömeg-növekedést, lipidszint- és prolaktinszint-változásokat jelentettek, mint a felnőtt betegek vizsgálataiban (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Zárt zugú glaucoma ismert kockázata.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az antipszichotikus kezelés során a beteg klinikai állapotának javulása több naptól néhány hétig tarthat. Ezen időszak alatt a beteget szorosan ellenőrizni kell.

Demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarok

Az olanzapin alkalmazása a mortalitás növekedése, valamint a cerebrovasculáris katasztrófa kockázata miatt demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarokban szenvedő betegeknél nem javasolt. A demenciával kapcsolatos pszichózisban és/vagy viselkedési zavarban szenvedő idős betegek (átlagos életkor 78 év) placebokontrollos (6-12 hét időtartamú) klinikai vizsgálataiban az

olanzapinnal kezelt betegek halálozásának incidenciája kétszer magasabb volt a placebóval kezelt betegekénél (sorrendben: 3,5% vs. 1,5%). A halálozás magasabb incidenciája nem függött össze az olanzapin adagjával (az átlagos napi adag 4,4 mg) vagy a kezelés időtartamával. Azok a kockázati tényezők, amelyek ebben a betegpopulációban hajlamosíthatnak a mortalitás növekedésére, a következők: >65 év feletti életkor, dysphagia, sedatio, alultápláltság és dehidráció, tüdőbetegségek (pl. pneumonia aspirációval vagy anélkül) vagy benzodiazepinek egyidejű használata. Azonban az olanzapinnal kezelt betegek halálozási incidenciája ezektől a kockázati tényezőktől függetlenül magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeké.

Ugyanezen klinikai vizsgálatok során cerebrovascularis nemkívánatos eseményeket jelentettek (pl. stroke, transiens ischaemiás attack), melyek között halálos kimenetelűek is voltak. Az olanzapinnal kezelt betegekénél a cerebrovascularis nemkívánatos események incidenciája háromszor magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegekénél (sorrendben: 1,3% vs 0,4%). Minden, olanzapinnal és placebóval kezelt betegnél, akinél cerebrovascularis esemény jelentkezett, voltak előzetesen fennálló kockázati tényezők. A >75 év feletti életkor és a vascularis/kevert demencia – az olanzapinkezelés tekintetében – a cerebrovascularis nemkívánatos események szempontjából kockázati tényezőknek bizonyultak. Az olanzapin hatásossága nem volt bizonyított ezekben a vizsgálatokban.

Parkinson-kór

Parkinson-kóros betegekénél a dopaminagonista kiváltotta pszichózis kezelésére az olanzapin alkalmazása nem javasolt. A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran jelezték a Parkinson-kór tünetegyüttesének és a hallucinációknak a romlását, gyakrabban, mint placebokezelés mellett (lásd 4.8 pont), és a pszichotikus tünetek kezelésében az olanzapin nem volt hatékonyabb a placebónál. Ezekben a vizsgálatokban kezdeti követelmény volt, hogy a betegek állapota a Parkinson elleni (dopaminagonista) gyógyszerek legalacsonyabb hatékony adagja mellett stabil legyen, és az egész vizsgálat során ugyanazokat a Parkinson elleni gyógyszereket és adagolásokat kapják. Az olanzapinkezelést napi 2,5 mg-os adaggal kezdték és a vizsgáló megítélése alapján legfeljebb napi 15 mg-os adagig titrálták.

Neurolepticus malignus syndroma (NMS)

Az NMS egy potenciálisan életveszélyes állapot, melyet a neuroleptikumok alkalmazásával kapcsolatban írtak le. NMS előfordulását ritkán olanzapinkezelés kapcsán is jelentettek. Az NMS klinikai jelei: hyperpyrexia, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot és a vegetatív instabilitás jelei (szabálytalan pulzus vagy ingadozó vérnyomás, tachycardia, verejtékezés és cardialis dysrhythmia). A további jelek közé tartozhat az emelkedett kreatinfoszfokináz szint, a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. NMS-ra jellemző jelek és tünetek észlelésekor, illetve ismeretlen eredetű, az NMS klinikai megnyilvánulásai nélkül fennálló magas láz esetén minden neuroleptikumnak, köztük az olanzapinnak az adagolását is fel kell függeszteni.

Hyperglykaemia és diabetes

Nem gyakran beszámoltak hyperglykaemiáról és/vagy diabetes kialakulásáról vagy exacerbációjáról, amely esetenként ketoacidosisal vagy kómával szövődött és néhány esetben halállal végződött (lásd 4.8 pont). Néhányszor beszámoltak ezt megelőző testsúlynövekedésről, ami hajlamosító tényező lehet.

Megfelelő klinikai ellenőrzés ajánlott az antipszichotikumokra vonatkozó irányelvek szerint, pl. a vércukorszint mérése a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően évente. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel (beleértve az Olanzapin Apotextet) kezelt betegekénél figyelni kell a hyperglykaemia okozta panaszokat és tüneteket (mint a polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), és a diabeteses betegeket, illetve a diabetes kockázati tényezőivel rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, hogy vércukorszint szabályozásuk nem rosszabbodott. Rendszeresen ellenőrizni kell a testtömeget, pl. a kezelés megkezdése előtt, 4, 8 és 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően negyedévente.

Lipidszintek változásai

Placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a lipidszintek nemkívánatos változásait észlelték az olanzapinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A lipidszintek változásait klinikailag megfelelő módon kell kezelni, különösen a dyslipidaemiás betegeknél és a lipidanyagcsere-zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel kezelt betegeknél (beleértve az Olanzapin Apotexet) az antipszichotikumokra vonatkozó irányelveknek megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a lipidszinteket, pl. a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően 5 évente.

Antikolinerg hatás

Míg az olanzapin *in vitro* antikolinerg hatást mutatott, a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok szerint az ezzel összefüggő események incidenciája alacsony volt. Mindazonáltal, mivel kísérőbetegségekben szenvedő betegek olanzapinkezelésével kapcsolatban kevés a klinikai tapasztalat, ezért óvatosság szükséges prostata hypertrophiában, paralytikus ileusban és hasonló állapotokban.

Májműködés

Gyakran megfigyelték a hepatikus aminosztransferázok, ALT, AST átmeneti, tünetmentes megemelkedését, különösen a kezelés kezdetén.

Az olyan betegeknél, akiknél az ALT és/vagy az AST emelkedett, akiknél a májkárosodás okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, akiknél a máj korlátozott funkcionális rezervkapacitásával járó állapot áll fenn, és az olyan betegeknél, akiket potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel kezeltek, elővigyázatosság szükséges és kontrollvizsgálat elvégzéséről kell gondoskodni. Amennyiben hepatitis igazolható (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást), az olanzapinkezelést abba kell hagyni.

Neutropenia

Elővigyázatosság szükséges a következő esetekben: bármely okból kialakult leukopenia és/vagy neutropenia, ismerten neutropeniát okozó gyógyszeres kezelés, gyógyszer által kiváltott csontvelődepresszió/toxicitás a kórelőzményben, társbetegség által kiváltott csontvelődepresszió, sugár vagy kemoterápia, hypereosinophiliával járó vagy myeloproliferatív kórképek. Olanzapin és valproát együttes alkalmazásakor gyakran írtak le neutropeniát (lásd 4.8 pont).

A kezelés abbahagyása

Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően nagyon ritkán ($\geq 0,01\%$ és $< 0,1\%$) a következő akut tünetekről számoltak be: verejtékezés, álmatlanság, tremor, nyugtalanság, hányinger vagy hányás.

QT szakasz

Klinikai vizsgálatokban jelentős QTc megnyúlás (Fridericia szerinti QT korrekció [QTcF] ≥ 500 millisecundum [msec] bármikor a vizsgálat során, azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor a QTcF < 500 msec volt) nem gyakran ($0,1\%$) fordult elő az olanzapinnal kezelt betegeknél, és a társuló cardialis eseményekben nem volt szignifikáns eltérés a placebocsoportéhoz képest. Azonban kellő körültekintés szükséges, ha az olanzapint egyéb QTc-megnyúlást okozó gyógyszerrel adják együtt, különösen idős korban, valamint veleszületett hosszú QT-szindrómás betegeknél, pangásos szívelégtelenségben, szívizom hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában.

Thromboembolisatio

Az olanzapinkezelés és a vénás thromboembolisatio (VTE) időbeni összefüggéséről nem gyakran ($\geq 0,1\%$ és $< 1\%$) beszámoltak. A vénás thromboembolisatio és az olanzapinkezelés között oki összefüggést nem állapítottak meg. Mindazonáltal, mivel a schizophreniában szenvedő betegeknél gyakran észlelhetők a vénás thromboembolisatio szerzett kockázati tényezői, a vénás thromboembolisatio minden lehetséges rizikófaktorát (pl. a betegek immobilizációját) azonosítani kell, és preventív lépéseket kell tenni.

Általános központi idegrendszeri hatás

Az olanzapin központi idegrendszeri hatásai miatt a centrálisan ható egyéb gyógyszerekkel és alkohollal való együttes adásakor óvatosság szükséges. Az olanzapin *in vitro* mutatott dopaminantagonista hatása miatt antagonizálhatja a direkt vagy indirekt dopaminagonisták hatását.

Görcsrohamok

Olanzapint csak kellő körültekintéssel szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsroham vagy a görcsküszöböt csökkentő tényezők szerepelnek. Olanzapinnal kezelt betegeknél nem gyakran leírták görcsrohamok előfordulását. A legtöbb ilyen esetben szerepelt az anamnézisben görcsroham vagy annak rizikófaktorai.

Tardiv dyskinesia

Az egy évig vagy ennél rövidebb ideig tartó összehasonlító vizsgálatokban olanzapin esetében a kezelés során kialakuló dyskinesia incidenciája statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindazonáltal, hosszan tartó expozíció során a tardiv dyskinesia kialakulásának kockázata növekszik, ezért a tardiv dyskinesia jeleinek vagy tüneteinek észlelése esetén mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését vagy a kezelés abbahagyását. A terápia megszüntetése után ezek a tünetek átmenetileg súlyosbodhatnak, vagy éppenséggel csak utána jelentkezhetnek.

Orthostaticus hypotonia

Orthostaticus hypotoniát észleltek ritkán idős betegeknél az olanzapinnal végzett klinikai vizsgálatok során. 65 éves kor feletti betegeknél a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt.

Hirtelen szívhalál

Az olanzapin forgalomba hozatalát követő jelentésekben hirtelen haláleseteket írtak le az olanzapint alkalmazó betegeknél. Egy retrospektív obszervációs kohorsz vizsgálatban az olanzapinnal kezelt betegeknél megközelítőleg kétszeres volt a feltételezett hirtelen szívhalál kockázata azokhoz a betegekhez képest, akik nem szedtek antipszichotikumokat. A vizsgálatban az olanzapin kockázata hasonló volt egy összesített elemzésben szereplő, atípusos antipszichotikumok kockázatához.

Gyermekek

Az olanzapin alkalmazása nem javallt gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél. 1317 éves betegeket bevonó vizsgálatok során többféle mellékhatást jelentettek, beleértve a hízást, változásokat a metabolikus paraméterekben és a prolaktinszintek emelkedéseit (lásd 4.8 és 5.1 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az olanzapin hatását befolyásoló potenciális interakciók

Az olanzapin a CYP1A2n keresztül metabolizálódik, ezért olyan vegyületek, melyek kifejezetten ezt az izoenzimet indukálják vagy gátolják, befolyásolhatják az olanzapin farmakokinetikáját.

CYP1A2 indukció

Dohányzás, valamint karbamazepinkezelés fokozhatja az olanzapin metabolizmusát, ami csökkent olanzapinkoncentrációhoz vezethet. Csak enyhe, illetve közepes mértékű olanzapin clearance növekedést észleltek. Ennek klinikai következményei valószínűleg nem jelentősek, de javasolt a klinikai monitorozás, és szükség esetén megfontolandó az olanzapin adag emelése (lásd 4.2 pont).

CYP1A2 gátlás

A fluvoxamin, ami specifikus CYP1A2 inhibitor, szignifikánsan gátolja az olanzapin metabolizmusát. Fluvoxamin alkalmazását követően az olanzapin C_{max} értéke nemdohányzó nőknél átlagosan 54%-kal, dohányzó férfiaknál 77%-kal nőtt. Az olanzapin AUC értékének átlagos növekedése sorrendben 52%, ill. 108% volt. Fluvoxamint vagy bármely más CYP1A2 aktivitást gátló szert, pl. ciprofloxacint szedő betegeknél megfontolandó az alacsonyabb kezdő olanzapin dózis alkalmazása. Amennyiben CYP1A2 inhibitor kezelést kezdenek a betegnél, mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését.

Csökkent biohasznosulás

Az aktív szén 50-60%-kal csökkenti a per os alkalmazott olanzapin biohasznosulását, ezért az olanzapin bevétele előtt vagy után legalább 2 órával kell alkalmazni.

A CYP2D6 inhibitor hatású fluoxetin, valamint savközbősítők (alumínium, magnézium) vagy cimetidin egyszeri adagja nem befolyásolták jelentősen az olanzapin farmakokinetikáját.

Az olanzapin lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre

Az olanzapin antagonizálhatja a direkt és indirekt dopaminagonisták hatását.

Az olanzapin *in vitro* nem gátolja a fő CYP450 izoenzimeket (pl. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Így különösebb interakció nem várható, amit az *in vivo* vizsgálatok is igazoltak, melyek során az olanzapin nem befolyásolja a triciklikus antidepresszánsok (melyek főként a CYP2D6on keresztül metabolizálódnak), a warfarin (CYP2C9), a teofillin (CYP1A2) és a diazepam (CYP3A4 és 2C19) metabolizmusát.

Az olanzapin lítiummal vagy biperidennel való együttadás esetén nem írtak le interakciót.

A valproát plazmaszintjének monitorozásakor észlelt adatok nem utalnak arra, hogy egyidejű olanzapinkezelés bevezetése után a valproát adagját módosítani kellene.

Általános központi idegrendszeri hatás

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik alkoholt fogyasztanak vagy olyan gyógyszereket kapnak, melyek a központi idegrendszer depresszióját válthatják ki. Demenciában szenvedő Parkinson-kóros betegeknél az olanzapin egyidejű alkalmazása Parkinson-kór elleni gyógyszerekkel nem javasolt (lásd 4.4 pont).

QTc szakasz

Óvatosság szükséges, ha az olanzapint olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél nem végeztek célzott és megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokat. Amennyiben az olanzapinnal kezelt beteg a terápia ideje alatt terhes lesz vagy terhességet tervez, értesítse kezelőorvosát. Mindazonáltal, mivel a humán tapasztalat korlátozott, terhesség alatt az olanzapin csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny indokolja a magzat lehetséges kockázatát.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve az olanzapint) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, izomtónus fokozódás, izomtónus csökkenés, remegés, aluszékonyosság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Szoptatás

Egészséges szoptató nőknél végzett klinikai vizsgálatban az olanzapin kiválasztódott az anyatejbe. A becslések szerint a csecsemők átlagos expozíciója (mg/kg) steady state állapotban az anya olanzapin adagjának (mg/kg) 1,8%-a volt.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne szoptassák a csecsemőt, ha olanzapint szednek.

Termékenység

A termékenységre gyakorolt hatások nem ismertek (lásd 5.3 pontban a preklinikai információt).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az olanzapin aluszékonytságot és szédülést okozhat, ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetés és a veszélyes gépek kezelésének kockázatára.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

A klinikai vizsgálatok során az olanzapin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt leggyakoribb (a betegek $\geq 1\%$ -ánál észlelt) mellékhatás az aluszékonyság, súlygyarapodás, eosinophilia, prolaktin, koleszterin, vércukor és trigliceridszintek emelkedése (lásd 4.4 pont), glucosuria, étvágyfokozódás, szédülés, akathisia, parkinsonismus, leukopenia, neutropenia (lásd 4.4 pont), dyskinesia, orthostaticus hypotonia, antikolinerg hatások, a hepatikus aminoszterázok átmeneti, tünetmentes emelkedése (lásd 4.4 pont), kiütés, gyengeség, fáradtság, láz, arthralgia, emelkedett alkalikus foszfatázszint, magas gamma-glutamiltanszterázszint, magas húgysavszint, magas kreatinin-foszfokinázszint és oedema volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat a spontán jelentésekből származó és a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat és laboratóriumi vizsgálati eredményeit sorolja fel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
	Eosinophilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Thrombocytopenia ¹¹	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
		Túlérzékenység ¹¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Testtömeg-növekedés ¹	Koleszterinszint emelkedése ^{2,3} Vércukorszintek emelkedése ⁴ Trigliceridszint emelkedése ^{2,5} Glucosuria Étvágyfokozódás	Diabetes kialakulása vagy exacerbációja, esetenként ketoacidosis-sal vagy kómával szövődve, beleértve néhány halállal végződő esetet (lásd 4.4 pont) ¹¹	Hypothermia ¹²	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Aluszékonyság	Szédülés Akathisia ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesia ⁶	Görcsrohamok, amelyek kapcsán a legtöbb esetben az anamnézisben szereplő görcsrohamról vagy a görcsrohamok kockázati tényezőiről számoltak be ¹¹ Dystonia (beleértve az oculogyriát is) ¹¹ Tardiv dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysarthria Dadogás ¹¹ Nyugtalan láb szindróma ¹¹	Neuroleptikus malignus szindróma (lásd 4.4 pont) ¹² A kezelés leállítását követő tünetek ^{7, 12}	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
		Bradycardia QT _c -megnyúlás (lásd 4.4 pont)	Kamrai tachycardia/fibrilláció, hirtelen bekövetkező halál (lásd 4.4 pont) ¹¹	
Érbetegségek és tünetek				
Orthostatikus hypotonia ¹⁰		Thromboembolia (beleértve a pulmonalis emboliát és mélyvénás		

		thrombosist is) (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
		Orrvérzés ⁹		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	Enyhe, átmeneti antikolinerg hatások beleértve a székrekedést és szájszárazságot	Hasi distensio ⁹ Fokozott nyáleválasztás ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
	Hepatikus aminoszferázok (ALT, AST) aktivitásának átmeneti, tünetmentes emelkedése, leginkább a kezelés elején (lásd 4.4 pont)		Hepatitis (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást) ¹¹	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
	Kiütés	Fényérzékenységi reakció Hajhullás		Eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
	Arthralgia ⁹		Rhabdomyolysis ¹¹	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
		Vizelet inkontinencia Vizeletretenció Nehezebben induló vizeletürítés ¹¹		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				
				Újszülöttkori gyógyszermegvonási szindróma (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
	Erectilis dysfunctio férfiaknál Csökkent libido-férfiaknál és nőknél	Amenorrohea Emlők megnagyobbodása Galactorrhoea nőknél Gynaecomastia/emlők megnagyobbodása férfiaknál	Priapismus ¹²	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	Gyengeség Fáradtság Oedema Láz ¹⁰			
Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Emelkedett prolaktinszintek ⁸	Alkalikus foszfatáz emelkedése ¹⁰ Magas kreatin-foszfokinázszint ¹¹ Magas gamma-glutamilttranszferáz-szint ¹⁰ Magas húgysavszint ¹⁰	Összbilirubinszint emelkedése		

¹ Klinikailag jelentős súlygyarapodást figyeltek meg minden kiindulási testtömeg index (BMI) kategóriában. Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 47 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (22,2%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (4,2%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (0,8%) volt. Hosszútávú (legalább 48 hetes) expozíció esetén nagyon gyakori volt a betegek expozíciót megelőző testtömegének $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ és $\geq 25\%$ os növekedése (64,4%, 31,7% illetve 12,3%).

² Az éhomi lipidértékek (összkoleszterin, LDLkoleszterin és trigliceridek) átlagos emelkedése nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél az olanzapin expozíciót megelőzően nem volt a lipid anyagcsere zavarára utaló lelet.

³ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($\leq 5,17$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 6,2$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 5,17 < 6,2$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 6,2$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,56$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek (≥ 7 mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi vércukorszint ($\geq 5,56 < 7$ mmol/l) magas szintre emelkedése (≥ 7 mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,69$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 2,26$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,69$ mmol/l $< 2,26$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 2,26$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁶ A klinikai vizsgálatok során a parkinsonismus és dystonia incidenciája szám szerint magasabb volt az olanzapinnal kezelt betegek körében, mint a placebo csoportban, azonban statisztikailag nem volt szignifikáns különbség. Az olanzapinnal kezelt betegekben ritkábban fordult elő parkinsonismus, akathisia és dystonia, mint a haloperidol titrált dózisaival kezeltéknél. Mivel az előzetesen fennálló individuális akut és tardív extrapyramidális mozgászavarokról nem áll rendelkezésre részletes információ, e pillanatban még nem jelenthető ki, hogy az olanzapin kisebb mértékben okoz tardív dyskinesiót és/vagy más tardív extrapyramidális tüneteket.

⁷ Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően jelentettek akut tüneteket, mint pl. verejtékezést, álmatlanságot, tremort, nyugtalanságot, hányingert és hányást.

⁸ A legfeljebb 12 hétig tartó klinikai vizsgálatok során a vizsgálat megkezdésekor normál prolaktinszintű, olanzapinnal kezelt betegek megközelítőleg 30%-ánál haladták meg a prolaktin plazmakoncentrációk a normálérték felső határát. Ezeknek a betegeknek a többségénél az emelkedés általában enyhe volt, és a normálérték felső határának kétszerese alatt maradt.

⁹ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatás.

¹⁰ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban mért eredmények értékelése alapján.

¹¹ A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával meghatározott gyakorisággal jelentettek.

¹² A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával, a 95%-os konfidencia intervallum felső határértékénél becsült gyakorisággal jelentettek.

Hosszú távú expozíció (legalább 48 hét)

Az idő múlásával nőtt azon betegek aránya, akiknél a testtömegben, glükózértékben, teljes LDL/HDL koleszterin értékben vagy a trigliceridértékekben kedvezőtlen, klinikailag szignifikáns változások léptek fel. Azoknál a felnőtt betegeknek, akik kezelése 912 hónapig tartott, az átlagos vércukorszint emelkedés mértéke kb. 46 hónap után lelassult.

További információk speciális populációkról

Demenciában szenvedő idős betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során az olanzapinkezelés a halálozás magasabb incidenciájával és cerebrovasculáris mellékhatásokkal társult a placebohoz képest (lásd 4.4 pont).

Ebben a betegcsoportban az olanzapin használatával kapcsolatos nagyon gyakori mellékhatások a járászavar és az elesések voltak. Gyakran figyeltek meg tüdőgyulladást, testhőmérséklet emelkedést, levertséget, erythemát, vizuális hallucinációkat és vizelet inkontinenciát.

Parkinson betegséggel összefüggő, gyógyszer(dopamin agonista) indukálta pszichózisban szenvedő betegek klinikai vizsgálatai során, a parkinsonos tünetegyüttes és a hallucinációk súlyosbodását figyelték meg nagyon gyakran és sűrűbben, mint placebo esetében.

Egy, a bipoláris mániában szenvedő betegek bevonásával készült klinikai vizsgálat során valproát és olanzapin együttes alkalmazása esetén a neutropenia incidenciája 4,1% volt, amit elősegíthetett a valproát magas vérszintje. Olanzapin és lítium vagy valproát együttes adásakor gyakrabban ($\geq 10\%$) fordult elő tremor, szájszárazság, étvágyfokozódás és súlygyarapodás. Gyakran jeleztek beszédzavart is. Olanzapin és lítium vagy divalproex együttes adásakor az akut (legfeljebb 6 hétig tartó) kezelés alatt a betegek 17,4%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése. Hosszú távú (legfeljebb 12 hónapig tartó) olanzapinkezelés során, amikor a bipoláris zavarban szenvedő betegek visszaesésének megakadályozása volt a cél, a betegek 39,9%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése.

Gyermekek

Az olanzapin nem javallt gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők kezelésére. Bár nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, melyek a serdülőket felnőttekkel hasonlították volna össze, a serdülők bevonásával végzett vizsgálatok adatait összehasonlították a felnőtt vizsgálatok adataival.

A következő táblázat azokat a mellékhatásokat foglalja össze, melyeket gyakrabban jelentettek serdülő (1317 éves) betegeknél, mint felnőtteknél, illetve azokat a mellékhatásokat, melyeket csak serdülő betegek bevonásával végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során azonosítottak. Klinikailag jelentős súlygyarapodás ($\geq 7\%$) előfordulása gyakoribbnak tűnik a serdülő populációban a hasonló expozíciónak kitett felnőttekhez képest. A testtömeg gyarapodás nagysága és azon serdülő betegek aránya, akiknél klinikailag szignifikáns testtömeg gyarapodás lépett fel, nagyobb volt hosszútávú expozíció (legalább 24 hét) esetén, mint a rövid távú kezelésnél.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Súlygyarapodás¹³, emelkedett trigliceridszintek¹⁴, étvágyfokozódás. <i>Gyakori:</i> Emelkedett koleszterin szintek¹⁵
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Sedatio (beleértve a hypersomniát, levertséget, aluszékonyságot).
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori:</i> Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Emelkedett hepatikus aminosztransferázaktivitás (ALT/AST; lásd 4.4 pont).
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei <i>Nagyon gyakori:</i> Összbilirubinszint csökkenése, emelkedett GGTaktivitás, emelkedett prolaktinszintek¹⁶.

¹³ Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 22 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (40,6%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (7,1%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (2,5%) volt. Hosszútávú (legalább 24 hetes) expozíció esetén a betegek 89,4%-ánál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ -kal, 55,3%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 15\%$ -kal és 29,1%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 25\%$ -kal.

¹⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,016$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,016$ mmol/l $< 1,467$ mmol/l) magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi koleszterin szint ($< 4,39$ mmol/l) magasra emelkedését ($\geq 5,17$ mmol/l) gyakran észlelték. Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 4,39$ $< 5,17$ mmol/l) magasra emelkedése ($\geq 5,17$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

¹⁶ A plazma prolaktinszintek emelkedését a serdülőkorú betegek 47,4%-ánál jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A túlادagolás kapcsán nagyon gyakran (incidencia: $> 10\%$) megfigyelhető tünetek közé tartozik a tachycardia, az agitatio/aggresszivitás, a dysarthria, a különböző extrapyramidális tünetek és a sedatiótól a comáig terjedő csökkent éberségi szint.

A túladagolás egyéb, orvosilag jelentős következményei közé tartozik a delírium, konvulzió, coma, esetleg neuroleptikus malignus szindróma, légzésdepresszió, aspiratio, hypertonia vagy hypotonia, szívritmuszavarok (a túladagolások kevesebb, mint 2%-ánál) és keringés és légzés leállás. Közöltek fatális kimenetelt 450 mg akut túladagolása esetén is, azonban leírtak túlélést megközelítőleg 2 g orális olanzapin akut túladagolását követően is.

Kezelés

Az olanzapin specifikus antidotuma nem ismert. Hánytatás nem javasolt. A túladagolás kezelésének szokásos eljárásai lehetnek indokoltak (gyomormosás, aktív szén alkalmazása). Az aktív szén használata az olanzapin biohasznosulását 50-60%-kal csökkentette.

A tüneti kezelést, valamint a vitális funkciók monitorozását a klinikai tünetek alapján kell végezni, beleértve a hypotonia és a keringésösszeomlás kezelését és a légzés támogatását. Adrenalin, dopamin vagy egyéb preceptor stimuláló sympathomimetikum alkalmazása kerülendő, mivel ronthatják a fennálló hypotoniát. A cardiovascularis rendszer monitorozása szükséges az esetleges ritmuszavarok észlelése érdekében. A szoros orvosi felügyeletet és a monitorozást a beteg felépüléséig kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszicholeptikumok, diazepinek, oxazepinek, tiazepinek és oxepinek, ATC kód N05AH03.

Farmakodinámiás hatások

Az olanzapin antipszichotikus, antimániás és hangulatstabilizáló gyógyszer, amely számos receptorrendszeren keresztül fejti ki széles farmakológiai hatását.

A preklinikai vizsgálatokban az olanzapin a szerotonin (5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆), a dopamin (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), az M₁M₅ kolinerg muszkarinreceptorok, továbbá az α_1 adrenerg és a H₁hisztamin receptorokhoz különböző mértékben kötődött (K_i < 100 nM). E receptorkötődési profilnak megfelelően állati viselkedési vizsgálatokban 5HT, dopamin és kolinergantagonista hatásúnak bizonyult. *In vitro* és *in vivo* tesztekben az 5HT₂szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D₂dopamin receptorokhoz. Az elektrofiziológiai vizsgálatok szerint az olanzapin szelektíven gátolta a mesolimbikus (A10) dopaminerg rendszert, míg csekély hatása volt a striatalis (A9) extrapiramidális rendszer motoros tevékenységére. Az olanzapin kisebb, catalepsiát még nem okozó adagban (mely effektus a motoros mellékhatásokra utalna) alkalmazva csökkentette a kondicionált elkerülési viselkedésválaszt, mely az antipszichotikus aktivitás jelzője. Néhány más antipszichotikus szertől eltérően az olanzapin "anxiolytikus" tesztben növeli a válaszadást.

Egészséges önkénteseknél egyszeri orális 10 mg adaggal végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálat során az olanzapin az 5HT_{2A}szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D₂dopamin receptorokhoz. Ezenfelül, a schizophreniás betegeknél végzett SPECT (egyfotonemissziós számítógépes tomográfia) vizsgálat kimutatta, hogy az olanzapinra reagáló betegeknél a striatalis D₂dopamin receptorok gátlása kisebb mértékű volt, mint néhány egyéb antipszichotikumra és risperidonra reagáló betegnél, míg a receptorgátlás hasonló volt a klozapinra reagáló betegeknél.

Klinikai hatásosság

Kettő, két placeboval kontrollált vizsgálatban és kettő, három komparátorral kontrollált, összesen több mint 2900, mind pozitív, mind negatív tünetekkel bíró schizophreniás beteget bevonó klinikai vizsgálatban az olanzapinhoz mind a pozitív, mind a negatív tünetek vonatkozásában statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás társult.

Egy multinacionális, kettősvak, összehasonlító vizsgálatban, amelybe schizophreniában, schizoaffektív és rokon természetű betegségekben szenvedő betegeket (n=1481) vontak be, akik különböző mértékben társuló depresszív tüneteket mutattak (a Montgomery-Asberg depressziós skálán a kiindulási érték 16,6 volt), a prospektív szekunder analízis a hangulati pontszámok statisztikailag

szignifikáns ($p=0,001$) javulását igazolta az olanzapin esetében (6,0), összehasonlítva a haloperidollal (3,1).

Bipoláris zavar mániás vagy kevert epizódjában 3 hetes kezelést követően az olanzapin a placebónál és a valproinsav nátriumsójánál (divalproex) hatékonyabbnak bizonyult a mániás tünetek csökkentésében. A mániás és depresszív tünetek mérséklődésének arányát tekintve az olanzapin hatékonysága a 6. és 12. héten hasonló volt a haloperidoléhoz. Lítiummal vagy valproáttal minimum 2 hétig kezelt betegeknél a terápia 10 mg olanzapinnal történő kiegészítése (az olanzapin lítiummal vagy valproáttal történő együttes adagolása) a mániás tüneteket jobban csökkentette, mint a lítium vagy valproát monoterápia a 6. hét után.

Egy 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melyben a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapinkezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy placebo-terápiára randomizálták, az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve. Az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns mértékben előnyösebb volt a mania vagy a depressio kiújulását tekintve is.

Egy második, 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melybe a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapin és lítium kombinált kezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy lítium monoterápiára randomizálták, az olanzapin statisztikailag nem volt kevésbé hatásos, mint a lítium a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve (olanzapin 30,0%, lítium 38,3%; $p=0,055$).

Egy 18 hónapig tartó kombinációs terápiás vizsgálatban, melybe olanzapin és egy hangulatstabilizáló készítmény kombinációjával (lítiummal vagy valproáttal) egyensúlyba került, mániás vagy kevert epizódban lévő betegeket vontak be, az olanzapin hosszútávú együttes adása lítiummal vagy valproáttal statisztikailag nem volt szignifikánsan hatásosabb a lítium vagy valproát monoterápiához képest a bipoláris epizód kiújulásának késleltetésében, melyet a tüneti (diagnosztikus) kritériumok szerint határoztak meg.

Gyermekek

Kontrollos hatásossági adatok serdülők körében (13-17 éves korban) rövid távú, schizophreniában (6 hét) és bipoláris zavarhoz társuló mániában (3 hét) végzett vizsgálatokra korlátozódnak, a vizsgálatokba kevesebb, mint 200 serdülőt vontak be. Az olanzapint flexibilis adagolásban alkalmazták, 2,5 mg kezdeti adaggal és napi 20 mg-os adagig terjedően. Az olanzapinkezelés ideje alatt a serdülők súlygyarapodása szignifikáns mértékben nagyobb volt, mint a felnőtteké. Az éhomi teljes koleszterin, LDLkoleszterin, triglicerid és prolaktinszintek változásainak mértéke (lásd 4.4 és 4.8 pont) serdülőknél nagyobb volt, mint a felnőtteknél. Nincsenek kontrollos adatok a terápiás hatás fenntartására vagy a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.4 és 4.8 pont). A hosszú távú biztonságosságra vonatkozó információ elsősorban nyílt, nem kontrollos adatokra korlátozódik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az olanzapin szájból diszpergálódó tabletta biológiailag egyenértékű az olanzapin filmtablettával, ahhoz hasonló a felszívódás sebessége és mértéke. Az olanzapin szájból diszpergálódó tabletta az olanzapin filmtabletta alternatívájaként alkalmazható.

Felszívódás

Az olanzapin per os alkalmazást követően jól felszívódik, a plazmacsúcskoncentrációját a bevételt követő 58. órában éri el. Felszívódását az étkezés nem befolyásolja. A teljes per os alkalmazás biohasznosulása az intravénáséhoz képest nem ismeretes.

Eloszlás

A vérplazmában az (kb. 7-1000 ng/ml koncentrációig terjedő) olanzapin mintegy 93%-a fehérjékhez kötődött. Az olanzapin elsősorban albuminhoz és a savanyú α_1 -glikoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

Az olanzapin a májban konjugáció és oxidáció útján metabolizálódik. Fő keringő metabolitja, a 10-N-glukuronid származék, nem jut át a véragy gáton. Metabolitjai, az N-dezmetil- és a 2-hidroximetil származékai, melyek a citokróm-P450-CYP1A2 és P450-CYP2D6 enzimek közreműködésével képződnek, állatkísérletekben szignifikánsan kisebb *in vivo* farmakológiai hatásúak, mint az olanzapin. A farmakológiai hatást nagyrészt az anyavegyület fejté ki.

Elimináció

Per os alkalmazást követően egészséges egyénekben az olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje és clearance értéke a nemtől és az életkortól függően változik.

Egészséges időskorú egyénekben (65 éves kor felett) az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt (51,8 óra, míg a fiatalabbaknál 33,8 óra) és a clearance csökkent (17,5 versus 18,2 l/óra). Az időskorúaknál észlelt farmakokinetikai variabilitás a fiatalabb populáció határértékein belül van. 65 évesnél idősebb 44 schizophreniás beteg esetében az alkalmazott 520 mg/nap adag olanzapin kapcsán megfigyelt nemkívánatos események nem különböztek a fiatalabb populációnál megfigyeltéktől.

Nők esetében a per os alkalmazott olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje a férfiakhoz képest kissé hosszabb volt (36,7 versus 32,3 óra) és a clearance csökkent (18,9 versus 27,3 l/óra). Azonban a női betegek esetén (n=467) 520 mg olanzapin szedésekor tapasztalt biztonságossági profil hasonló volt a férfiakéhoz (n=869).

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegekben (kreatinin clearance < 10 ml/perc) egészséges egyénnel összehasonlítva az átlagos eliminációs felezési idők és a készítmény clearance között nem volt szignifikáns különbség (37,7 versus 32,4 óra ill. 21,2 versus 25,0 l/óra). Az izotóppal jelölt olanzapinnak kb. 57%-a jelenik meg a vizeletben, főként metabolitok formájában.

Májkárosodás

Egy, a beszűkült májműködés hatását értékelő kisméretű vizsgálatban, amelyben 6, klinikailag jelentős (Childs Pugh A (n = 5) és B (n = 1)) cirrhosisban szenvedő beteg vett részt, azt találták, hogy a májkárosodás csekély hatással van a szájon át alkalmazott olanzapin (egyszeri 2,5 – 7,5 mg dózis) farmakokinetikájára. Egyhe és közepesen súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknek kismértékben növekedett a szisztémás clearance és rövidebb lett az eliminációs felezési idő, a májműködési zavar nélküli betegekhez képest (n = 3). Több dohányzó volt a cirrhosisban szenvedő betegek között (4/6; 67%), mint a májműködési zavar nélküli csoportban (0/3; 0%).

Dohányzás

Nemdohányzó nőknél és férfiaknál az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt és a clearance csökkent a dohányzókéhoz képest (38,6 versus 30,4 óra, illetve 18,6 versus 27,7 l/óra).

Fiatalokban, férfiakban, illetve dohányzóknál az olanzapin eliminációja gyorsabb az idősebbekhez, a nőkhöz, illetve a nemdohányzókhöz viszonyítva. Az életkor, a nem és a dohányzás azonban az egyéni különbségekhez képest csak csekély mértékben befolyásolja az olanzapin farmakokinetikáját.

Kaukázusi, japán és kínai betegek vizsgálatakor a három populáció között nem találtak különbséget az olanzapin farmakokinetikájában.

Gyermekek

Serdülők (1317 éves korig): Az olanzapin farmakokinetikája hasonló serdülőkben és felnőttekben. A klinikai vizsgálatok során az átlagos olanzapin expozíció kb. 27%-kal magasabb volt serdülőkben. A serdülők és felnőttek közötti demográfiai különbségek közé tartozik, hogy a serdülőknek alacsonyabb a testsúlya és kevesebben dohányoztak közülük. Ezek a tényezők talán hozzájárulnak a serdülőkben észlelt magasabb átlagos expozícióhoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás (egyszeri adag esetében)

Az orális alkalmazást követő toxicitás jelei rácsálóknál jellemzőek voltak a hatékony neuroleptikumokéra: az aktivitás csökkenése, coma, tremor, clonusos görcsök, salivatio és csökkent súlygyarapodás. A median letális dózis kb. 210 mg/ttkg (egereknél) illetve 175 mg/ttkg (patkányoknál) volt. Kutyák esetében 100 mg/ttkg egyszeri per os adagot alkalmazva nem fordult elő mortalitás. A klinikai tünetek között sedatio, ataxia, tremor, szapora szív működés, nehézlégzés, miózis és anorexia szerepelt. Majmoknál 100 mg/ttkgig terjedő egyszeri orális adagok kimerültséggel jártak, magasabb dózis esetén tudatzavart figyeltek meg.

Ismételt dózisú toxicitás

Egerekben végzett, 3 hónapig tartó, valamint patkányokban és kutyákban végzett, egy évig tartó vizsgálatok során főként a központi idegrendszer depresszióját, antikolinerg hatást és perifériás haematológiai eltéréseket észleltek. A kísérleti állatoknál a központi idegrendszer depressziójához tolerancia fejlődött ki. Magas dózisoknál a növekedés paraméterei csökkentek. Patkányoknál a magasabb prolaktinszint kapcsán reverzibilis ovarium és uterus súlycsökkenést, valamint a vaginális epithelium és az emlőmirigy reverzibilis morfológiai változásait észlelték.

Hematológiai toxicitás

Hematológiai parameterekre gyakorolt hatás mindegyik fajnál megfigyelhető volt, úgymint a keringő leukocyták dózistól függő csökkenése az egerekben és a keringő leukocyták nem specifikus csökkenése patkányokban; bár csontvelőt károsító cytotoxicitásra nem volt bizonyíték. Kutyáknál, melyeket 8 vagy 10 mg/kg/nap olanzapinnal kezeltek, reverzibilis neutropenia, thrombocytopenia vagy anaemia alakult ki (a teljes olanzapin adag [AUC] 1215-ször nagyobb volt, mint az emberi használat során alkalmazott 12 mg-os dózis esetében). Cytopeniás kutyákban a csontvelő őse és proliferáló sejtjeivel kapcsolatosan nem voltak mellékhatások.

Reproduktív toxicitás

Az olanzapinnak nem volt teratogén hatása. A sedatio befolyásolta a hím patkányok párosodását. 1,1 mg/ttkg adagolás (a maximális humán adag háromszorosa) befolyásolta az oestrus ciklusát és 3 mg/ttkg (a maximális humán adag kilencszerese) patkányokban érintette a reprodukciós paramétereket. Olanzapinnal kezelt patkányok utódainál a magzati fejlődés lassúbb volt, és az utódok aktivitása átmenetileg csökkent.

Mutagenitás

A teljes körű standard tesztek során, melyek között szerepelt a bakteriális mutációs teszt és *in vitro*, valamint orális *in vivo* emlős tesztek is, az olanzapin nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek.

Karcinogenitás

Az egereknél és patkányoknál végzett orális olanzapin vizsgálatok eredményei alapján a készítmény nem carcinogen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Mikrokristályos cellulóz
Karmellóz-kalcium
Szukralóz
Magnéziumsztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 db, 56 db és 98 db szájban diszpergálódó tabletta alumínium/alumínium buborékcsoomagolásban és dobozban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/010-011
EU/1/10/635/018

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10.06.2010

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 15 mg szájbán diszpergálódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg olanzapin szájbán diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szájbán diszpergálódó tabletta.

Kerek, sárga, lapos, sugaras szélű tabletta, az egyik oldalán "APO" a másik oldalán '15', felette 'OL' jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

Az olanzapin schizophrenia kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akik a kezdeti terápiára jól reagáltak, az olanzapin a klinikai javulás fenntartásában is hatékonynak bizonyult a fenntartó kezelés alatt.

Az olanzapin közepes fokú, illetve súlyos mániás epizód kezelésére javallt.

Az olanzapin a visszaesés megelőzésére is javallt azoknál a bipoláris zavarban szenvedő betegeknél, akik a mániás epizód során reagáltak az olanzapinkezelésre (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

Schizophrenia: Az olanzapin ajánlott kezdő dózisa 10 mg/nap.

Mániás epizód: kezdő dózis monoterápiában 15 mg/nap egyszeri adagban, vagy kombinált terápiában 10 mg/nap (lásd 5.1 pont).

A visszaesés megelőzése bipoláris zavarban: Az ajánlott kezdő dózis 10 mg/nap. Azoknál a betegeknél, akik a mániás epizód kezelésére olanzapint kapnak, a visszaesés megelőzésére ugyanekkora dózissal a terápia folytatása javasolt. Ha egy újabb mániás, kevert vagy depresszív epizód lép fel, az olanzapin-kezelést folytatni kell (a dózis megfelelő kiválasztásával), a hangulati tüneteknek klinikailag megfelelő kiegészítő terápiával, ha klinikailag indokolt.

Schizophrenia, mániás epizód és a bipoláris zavar kiújulásának megelőzésének kezelése során a napi adagot az egyéni klinikai kép alapján lehet módosítani az 520 mg/nap dózistartományban. Az ajánlott kezdő dózisonál nagyobb adagot csak a klinikai állapot megfelelő újraértékelése után tanácsos adni és rendszerint legalább 24 órás időközönként történjen.

Az olanzapin étkezéstől függetlenül szedhető, mivel a táplálék nem befolyásolja a felszívódását. A kezelés befejezésekor megfontolandó az adagok fokozatos csökkentése.

Az Olanzapin Apotex szájban diszpergálódó tablettát a szájba kell helyezni, ahol gyorsan széteszik a nyálban. Ezután a tablettát könnyen lenyelhető. A szájban diszpergálódó tablettát nehéz ép állapotban eltávolítani a szájból. Mivel a szájban diszpergálódó tablettát törékeny, ezért célszerű azt a buborékfólia felnyitása után azonnal bevenni. A másik lehetőség az, hogy közvetlenül a bevétel előtt egy egész pohár vízben – vagy más megfelelő folyadékban (narancslé, almalé, tej vagy kávé) – feloldja.

Az olanzapin szájban diszpergálódó tablettát biológiailag egyenértékű az olanzapin filmtablettával, ahhoz hasonló a felszívódás sebessége és mértéke. Az adagja és az adagolás gyakorisága megegyezik az olanzapin filmtablettáéval. Az olanzapin szájban diszpergálódó tablettát az olanzapin filmtablettá alternatívájaként alkalmazható.

Speciális populációk

Idősek

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg/nap) általában nem szükséges, azonban 65 éves és idősebb betegek esetében mérlegelendő, ha klinikai tényezők indokolják (lásd 4.4 pont).

Vese- és/vagy májkárosodás

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg) alkalmazása mérlegelendő ilyen betegeknél. Közepes fokú májelégtelenség (cirrhosis, ChildPugh stádium A vagy B) eseteiben a kezdő dózis 5 mg legyen, amit csak kellő elővigyázatossággal ajánlott emelni.

Dohányzók

A kezdő dózist és a dózistartományt nem indokolt rutinszerűen módosítani a nemdohányzók esetén a dohányzókhoz képest. A dohányzás fokozhatja az olanzapin metabolizmusát. Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség esetén megfontolható az olanzapin adagjának emelése (lásd 4.5 pont).

Amennyiben egyszerre több tényező is jelen van, ami a metabolizmust lassíthatja (női nem, idős kor, nemdohányzás), alacsonyabb kezdő adagot tanácsos választani, és ezen betegeknél a dózis emelése (amennyiben szükséges), óvatosságot igényel.

Azon esetekben, amikor 2,5 mg-os dózisonövelés szükséges, akkor az Olanzapin Apotex filmtablettát alkalmazása javasolt.

(Lásd 4.5 és 5.2 pont)

Gyermekek

Az olanzapin nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt. Serdülő betegek bevonásával történt rövid ideig tartó vizsgálatokban nagyobb mértékű testtömeg-növekedést, lipidszint- és prolaktinszint-változásokat jelentettek, mint a felnőtt betegek vizsgálataiban (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Zárt zugú glaucoma ismert kockázata.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az antipszichotikus kezelés során a beteg klinikai állapotának javulása több naptól néhány hétig tarthat. Ezen időszak alatt a beteget szorosan ellenőrizni kell.

Demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarok

Az olanzapin alkalmazása a mortalitás növekedése, valamint a cerebrovascularis katasztrófa kockázata miatt demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarokban szenvedő betegeknek nem javasolt. A demenciával kapcsolatos pszichózisban és/vagy viselkedési zavarban szenvedő idős betegek (átlagos életkor 78 év) placebokontrollos (6-12 hét időtartamú) klinikai vizsgálatainak során az olanzapinnal kezelt betegek halálozásának incidenciája kétszer magasabb volt a placebóval kezelt betegekénél (sorrendben: 3,5% vs. 1,5%). A halálozás magasabb incidenciája nem függött össze az olanzapin adagjával (az átlagos napi adag 4,4 mg) vagy a kezelés időtartamával. Azok a kockázati tényezők, amelyek ebben a betegpopulációban hajlamosíthatnak a mortalitás növekedésére, a következők: >65 év feletti életkor, dysphagia, sedatio, alultápláltság és dehidráció, tüdőbetegségek (pl. pneumonia aspiratióval vagy anélkül) vagy benzodiazepinek egyidejű használata. Azonban az olanzapinnal kezelt betegek halálozási incidenciája ezektől a kockázati tényezőktől függetlenül magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeké.

Ugyanezen klinikai vizsgálatok során cerebrovascularis nemkívánatos eseményeket jelentettek (pl. stroke, transiens ischaemiás attack), melyek között halálos kimenetűek is voltak. Az olanzapinnal kezelt betegeknek a cerebrovascularis nemkívánatos események incidenciája háromszor magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknek (sorrendben: 1,3% vs 0,4%). Minden, olanzapinnal és placebóval kezelt betegnél, akinél cerebrovascularis esemény jelentkezett, voltak előzetesen fennálló kockázati tényezők. A >75 év feletti életkor és a vascularis/kevert demencia – az olanzapinkezelés tekintetében – a cerebrovascularis nemkívánatos események szempontjából kockázati tényezőnek bizonyultak. Az olanzapin hatásossága nem volt bizonyított ezekben a vizsgálatokban.

Parkinson-kór

Parkinson-kóros betegeknek a dopaminagonista kiváltotta pszichózis kezelésére az olanzapin alkalmazása nem javasolt. A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran jelezték a Parkinson-kór tünetegyüttesének és a hallucinációknak a romlását, gyakrabban, mint placebokezelés mellett (lásd 4.8 pont), és a pszichotikus tünetek kezelésében az olanzapin nem volt hatékonyabb a placebónál. Ezekben a vizsgálatokban kezdeti követelmény volt, hogy a betegek állapota a Parkinson elleni (dopaminagonista) gyógyszerek legalacsonyabb hatékony adagja mellett stabil legyen, és az egész vizsgálat során ugyanazokat a Parkinson elleni gyógyszereket és adagolásokat kapják. Az olanzapinkezelést napi 2,5 mg-os adaggal kezdték és a vizsgáló megítélése alapján legfeljebb napi 15 mg-os adagig titrálták.

Neurolepticus malignus syndroma (NMS)

Az NMS egy potenciálisan életveszélyes állapot, melyet a neuroleptikumok alkalmazásával kapcsolatban írtak le. NMS előfordulását ritkán olanzapinkezelés kapcsán is jelentettek. Az NMS klinikai jelei: hyperpyrexia, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot és a vegetatív instabilitás jelei (szabálytalan pulzus vagy ingadozó vérnyomás, tachycardia, verejtékezés és cardialis dysrhythmia). A további jelek közé tartozhat az emelkedett kreatinfoszfokináz szint, a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. NMSra jellemző jelek és tünetek észlelésekor, illetve ismeretlen eredetű, az NMS klinikai megnyilvánulásai nélkül fennálló magas láz esetén minden neuroleptikumnak, köztük az olanzapinnak az adagolását is fel kell függeszteni.

Hyperglykaemia és diabetes

Nem gyakran beszámoltak hyperglykaemiáról és/vagy diabetes kialakulásáról vagy exacerbációjáról, amely esetenként ketoacidosis vagy kómával szövődött és néhány esetben halállal végződött (lásd 4.8 pont). Néhányszor beszámoltak ezt megelőző testsúlynövekedésről, ami hajlamosító tényező lehet.

Megfelelő klinikai ellenőrzés ajánlott az antipszichotikumokra vonatkozó irányelvek szerint, pl. a vércukorszint mérése a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően évente. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel (beleértve az Olanzapin Apotexet) kezelt betegeknek figyelni kell a hyperglykaemia okozta panaszokat és tüneteket (mint a polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), és a diabeteses betegeket, illetve a diabetes kockázati tényezőivel rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, hogy vércukorszint szabályozásuk nem

rosszabbodott. Rendszeresen ellenőrizni kell a testtömeget, pl. a kezelés megkezdése előtt, 4, 8 és 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően negyedévente.

Lipidszintek változásai

Placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a lipidszintek nemkívánatos változásait észlelték az olanzapinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A lipidszintek változásait klinikailag megfelelő módon kell kezelni, különösen a dyslipidaemiás betegeknél és a lipidanyagcsere-zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel kezelt betegeknél (beleértve az Olanzapin Apotexet) az antipszichotikumokra vonatkozó irányelveknek megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a lipidszinteket, pl. a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően 5 évente.

Antikolinerg hatás

Míg az olanzapin *in vitro* antikolinerg hatást mutatott, a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok szerint az ezzel összefüggő események incidenciája alacsony volt. Mindazonáltal, mivel kísérőbetegségekben szenvedő betegek olanzapinkezelésével kapcsolatban kevés a klinikai tapasztalat, ezért óvatosság szükséges prostata hypertrophiában, paralytikus ileusban és hasonló állapotokban.

Májműködés

Gyakran megfigyelték a hepatikus aminosztransferázok, ALT, AST árméneti, tünetmentes megemelkedését, különösen a kezelés kezdetén.

Az olyan betegeknél, akiknél az ALT és/vagy az AST emelkedett, akiknél a májkárosodás okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, akiknél a máj korlátozott funkcionális rezervkapacitásával járó állapot áll fenn, és az olyan betegeknél, akiket potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel kezeltek, elővigyázatosság szükséges és kontrollvizsgálat elvégzéséről kell gondoskodni. Amennyiben hepatitis igazolható (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást), az olanzapinkezelést abba kell hagyni.

Neutropenia

Elővigyázatosság szükséges a következő esetekben: bármely okból kialakult leukopenia és/vagy neutropenia, ismert neutropeniát okozó gyógyszeres kezelés, gyógyszer által kiváltott csontvelődepresszió/toxicitás a kórelőzményben, társbetegség által kiváltott csontvelődepresszió, sugár vagy kemoterápia, hypereosinophiliával járó vagy myeloproliferatív kórkepek. Olanzapin és valproát együttes alkalmazásakor gyakran írtak le neutropeniát (lásd 4.8 pont).

A kezelés abbahagyása

Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően nagyon ritkán ($\geq 0,01\%$ és $< 0,1\%$) a következő akut tünetekről számoltak be: verejtékezés, álmatlanság, tremor, nyugtalanság, hányinger vagy hányás.

QT szakasz

Klinikai vizsgálatokban jelentős QTc megnyúlás (Fridericia szerinti QT korrekció [QTcF] ≥ 500 millisecondum [msec] bármikor a vizsgálat során, azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor a QTcF < 500 msec volt) nem gyakran ($0,1\%$) fordult elő az olanzapinnal kezelt betegeknél, és a társuló cardialis eseményekben nem volt szignifikáns eltérés a placebocsoportéhoz képest. Azonban kellő körültekintés szükséges, ha az olanzapint egyéb QTc-megnyúlást okozó gyógyszerrel adják együtt, különösen idős korban, valamint veszélyes hosszú QT-szindrómás betegeknél, pangásos szívelégtelenségben, szívizom hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában.

Thromboembolisatio

Az olanzapinkezelés és a vénás thromboembolisatio (VTE) időbeni összefüggéséről nem gyakran ($\geq 0,1\%$ és $< 1\%$) beszámoltak. A vénás thromboembolisatio és az olanzapinkezelés között oki összefüggést nem állapítottak meg. Mindazonáltal, mivel a schizophreniában szenvedő betegeknél gyakran észlelhetők a vénás thromboembolisatio szerzett kockázati tényezői, a vénás thromboembolisatio minden lehetséges rizikófaktorát (pl. a betegek immobilizációját) azonosítani kell, és preventív lépéseket kell tenni.

Általános központi idegrendszeri hatás

Az olanzapin központi idegrendszeri hatásai miatt a centrálisan ható egyéb gyógyszerekkel és alkohollal való együttes adásakor óvatosság szükséges. Az olanzapin *in vitro* mutatott dopaminantagonista hatása miatt antagonizálhatja a direkt vagy indirekt dopaminagonisták hatását.

Görcsrohamok

Olanzapint csak kellő körültekintéssel szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsroham vagy a görcsküszöböt csökkentő tényezők szerepelnek. Olanzapinnal kezelt betegeknél nem gyakran leírták görcsrohamok előfordulását. A legtöbb ilyen esetben szerepelt az anamnézisben görcsroham vagy annak rizikófaktorai.

Tardiv dyskinesia

Az egy évig vagy ennél rövidebb ideig tartó összehasonlító vizsgálatokban olanzapin esetében a kezelés során kialakuló dyskinesia incidenciája statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindazonáltal, hosszan tartó expozíció során a tardiv dyskinesia kialakulásának kockázata növekszik, ezért a tardiv dyskinesia jeleinek vagy tüneteinek észlelése esetén mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését vagy a kezelés abbahagyását. A terápia megszüntetése után ezek a tünetek átmenetileg súlyosbodhatnak, vagy éppenséggel csak utána jelentkezhetnek.

Orthostaticus hypotonia

Orthostaticus hypotoniát észleltek ritkán idős betegeknél az olanzapinnal végzett klinikai vizsgálatok során. 65 éves kor feletti betegeknél a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt.

Hirtelen szívhalál

Az olanzapin forgalomba hozatalát követő jelentésekben hirtelen haláleseteket írtak le az olanzapint alkalmazó betegeknél. Egy retrospektív obszervációs kohorsz vizsgálatban az olanzapinnal kezelt betegeknél megközelítőleg kétszeres volt a feltételezett hirtelen szívhalál kockázata azokhoz a betegekhez képest, akik nem szedtek antipszichotikumokat. A vizsgálatban az olanzapin kockázata hasonló volt egy összesített elemzésben szereplő, atipikus antipszichotikumok kockázatához.

Gyermekek

Az olanzapin alkalmazása nem javallt gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél. 1317 éves betegeket bevonó vizsgálatok során többféle mellékhatást jelentettek, beleértve a hízást, változásokat a metabolikus paraméterekben és a prolaktinszintek emelkedéseit (lásd 4.8 és 5.1 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az olanzapin hatását befolyásoló potenciális interakciók

Az olanzapin a CYP1A2n keresztül metabolizálódik, ezért olyan vegyületek, melyek kifejezetten ezt az izoenzimet indukálják vagy gátolják, befolyásolhatják az olanzapin farmakokinetikáját.

CYP1A2 indukció

Dohányzás, valamint karbamazepinkezelés fokozhatja az olanzapin metabolizmusát, ami csökkent olanzapinkoncentrációhoz vezethet. Csak enyhe, illetve közepes mértékű olanzapin clearance növekedést észleltek. Ennek klinikai következményei valószínűleg nem jelentősek, de javasolt a klinikai monitorozás, és szükség esetén megfontolandó az olanzapin adag emelése (lásd 4.2 pont).

CYP1A2 gátlás

A fluvoxamin, ami specifikus CYP1A2 inhibitor, szignifikánsan gátolja az olanzapin metabolizmusát. Fluvoxamin alkalmazását követően az olanzapin C_{max} értéke nemdohányzó nőknél átlagosan 54%-kal, dohányzó férfiaknál 77%-kal nőtt. Az olanzapin AUC értékének átlagos növekedése sorrendben 52%, ill. 108% volt. Fluvoxamint vagy bármely más CYP1A2 aktivitást gátló szert, pl. ciprofloxacint szedő betegeknél megfontolandó az alacsonyabb kezdő olanzapin dózis alkalmazása. Amennyiben CYP1A2 inhibitor kezelést kezdenek a betegnél, mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését.

Csökkent biohasznosulás

Az aktív szén 50-60%-kal csökkenti a per os alkalmazott olanzapin biohasznosulását, ezért az olanzapin bevétele előtt vagy után legalább 2 órával kell alkalmazni.

A CYP2D6 inhibitor hatású fluoxetin, valamint savközbősítők (alumínium, magnézium) vagy cimetidin egyszeri adagja nem befolyásolták jelentősen az olanzapin farmakokinetikáját.

Az olanzapin lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre

Az olanzapin antagonizálhatja a direkt és indirekt dopaminagonisták hatását.

Az olanzapin *in vitro* nem gátolja a fő CYP450 izoenzimeket (pl. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Így különösebb interakció nem várható, amit az *in vivo* vizsgálatok is igazoltak, melyek során az olanzapin nem befolyásolja a triciklikus antidepresszánsok (melyek főként a CYP2D6on keresztül metabolizálódnak), a warfarin (CYP2C9), a teofillin (CYP1A2) és a diazepam (CYP3A4 és 2C19) metabolizmusát.

Az olanzapin lítiummal vagy biperidennel való együttadás esetén nem írtak le interakciót.

A valproát plazmaszintjének monitorozásakor észlelt adatok nem utalnak arra, hogy egyidejű olanzapinkezelés bevezetése után a valproát adagját módosítani kellene.

Általános központi idegrendszeri hatás

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik alkoholt fogyasztanak vagy olyan gyógyszereket kapnak, melyek a központi idegrendszer depresszióját válthatják ki. Demenciában szenvedő Parkinson-kóros betegeknél az olanzapin egyidejű alkalmazása Parkinson-kór elleni gyógyszerekkel nem javasolt (lásd 4.4 pont).

QTc szakasz

Óvatosság szükséges, ha az olanzapint olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél nem végeztek célzott és megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokat. Amennyiben az olanzapinnal kezelt beteg a terápia ideje alatt terhes lesz vagy terhességet tervez, értesítse kezelőorvosát. Mindazonáltal, mivel a humán tapasztalat korlátozott, terhesség alatt az olanzapin csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny indokolja a magzat lehetséges kockázatát.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve az olanzapint) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, izomtónus fokozódás, izomtónus csökkenés, remegés, aluszékonyosság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Szoptatás

Egészséges szoptató nőknél végzett klinikai vizsgálatban az olanzapin kiválasztódott az anyatejbe. A becslések szerint a csecsemők átlagos expozíciója (mg/kg) steady state állapotban az anya olanzapin adagjának (mg/kg) 1,8%-a volt.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne szoptassák a csecsemőt, ha olanzapint szednek.

Termékenység

A termékenységre gyakorolt hatások nem ismertek (lásd 5.3 pontban a preklinikai információt).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az olanzapin aluszékonyságot és szédülést okozhat, ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetés és a veszélyes gépek kezelésének kockázatára.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

A klinikai vizsgálatok során az olanzapin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt leggyakoribb (a betegek $\geq 1\%$ -ánál észlelt) mellékhatás az aluszékonyság, súlygyarapodás, eosinophilia, prolaktin, koleszterin, vércukor és trigliceridszintek emelkedése (lásd 4.4 pont), glucosuria, étvágyfokozódás, szédülés, akathisia, parkinsonismus, leukopenia, neutropenia (lásd 4.4 pont), dyskinesia, orthostaticus hypotonia, antikolinerg hatások, a hepatikus aminoszterázok átmeneti, tünetmentes emelkedése (lásd 4.4 pont), kiütés, gyengeség, fáradtság, láz, arthralgia, emelkedett alkalikus foszfatázszint, magas gamma-glutamiltanszterázszint, magas húgysavszint, magas kreatinin-foszfokinázszint és oedema volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat a spontán jelentésekből származó és a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat és laboratóriumi vizsgálati eredményeit sorolja fel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
	Eosinophilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Thrombocytopenia ¹¹	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
		Túlérzékenység ¹¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Testtömeg-növekedés ¹	Koleszterinszint emelkedése ^{2,3} Vércukorszintek emelkedése ⁴ Trigliceridszint emelkedése ^{2,5} Glucosuria Étvágyfokozódás	Diabetes kialakulása vagy exacerbatiója, esetenként ketoacidosisal vagy kómával szövődve, beleértve néhány halállal végződő esetet (lásd 4.4 pont) ¹¹	Hypothermia ¹²	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Aluszékonyság	Szédülés Akathisia ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesia ⁶	Görcsrohamok, amelyek kapcsán a legtöbb esetben az anamnézisben szereplő görcsrohamról vagy a görcsrohamok kockázati tényezőiről számoltak be ¹¹ Dystonia (beleértve az oculogyriát is) ¹¹ Tardiv dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysarthria Dadogás ¹¹ Nyugtalan láb szindróma ¹¹	Neuroleptikus malignus szindróma (lásd 4.4 pont) ¹² A kezelés leállítását követő tünetek ^{7, 12}	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
		Bradycardia QT _c -megnyúlás (lásd 4.4 pont)	Kamrai tachycardia/fibrilláció, hirtelen bekövetkező halál (lásd 4.4 pont) ¹¹	
Érbetegségek és tünetek				
Orthostatikus hypotonia ¹⁰		Thromboembolia (beleértve a pulmonalis emboliát és mélyvénás thrombosit is) (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
		Orrvérzés ⁹		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	Enyhe, átmeneti antikolinerg hatások beleértve a székrekedést és	Hasi distensio ⁹ Fokozott nyáleválasztás ¹¹	Pancreatitis ¹¹	

	szájszárazságot			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
	Hepatikus aminoszferázok (ALT, AST) aktivitásának átmeneti, tünetmentes emelkedése, leginkább a kezelés elején (lásd 4.4 pont)		Hepatitis (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást) ¹¹	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
	Kiütés	Fényérzékenységi reakció Hajhullás		Eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
	Arthralgia ⁹		Rhabdomyolysis ¹¹	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
		Vizelet inkontinencia Vizeletretenció Nehezebben induló vizeletürítés ¹¹		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				
				Újszülöttkori gyógyszerreag- vonási szindróma (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
	Erectilis dysfunctio férfiaknál Csökkent libido- férfiaknál és nőknél	Amenorrohea Emlők magnagyobbodása Galactorrhoea nőknél Gynaecomastia/emlők magnagyobbodása férfiaknál	Priapismus ¹²	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	Gyengeség Fáradtság Oedema Láz ¹⁰			
Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Emelkedett prolaktinszintek ⁸	Alkalikus foszfatáz emelkedése ¹⁰ Magas kreatin-foszfokinázszint ¹¹ Magas gamma-glutamiltanszferáz-szint ¹⁰ Magas húgysavszint ¹⁰	Összbilirubinszint emelkedése		

¹ Klinikailag jelentős súlygyarapodást figyeltek meg minden kiindulási testtömeg index (BMI) kategóriában. Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 47 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (22,2%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (4,2%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (0,8%) volt. Hosszútávú (legalább 48 hetes) expozíció esetén nagyon gyakori volt a betegek expozíciót megelőző testtömegének $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ és $\geq 25\%$ os növekedése (64,4%, 31,7% illetve 12,3%).

² Az éhomi lipidértékek (összkoleszterin, LDLkoleszterin és trigliceridek) átlagos emelkedése nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél az olanzapin expozíciót megelőzően nem volt a lipid anyagcsere zavarára utaló lelet.

³ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,17$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 6,2$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 5,17 < 6,2$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 6,2$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,56$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek (≥ 7 mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi vércukorszint ($\geq 5,56 < 7$ mmol/l) magas szintre emelkedése (≥ 7 mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,69$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 2,26$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,69$ mmol/l $< 2,26$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 2,26$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁶ A klinikai vizsgálatok során a parkinsonismus és dystonia incidenciája szám szerint magasabb volt az olanzapinnal kezelt betegek körében, mint a placebocsoportban, azonban statisztikailag nem volt szignifikáns különbség. Az olanzapinnal kezelt betegeknél ritkábban fordult elő parkinsonismus, akathisia és dystonia, mint a haloperidol titrált dózisaival kezeltéknél. Mivel az előzetesen fennálló individuális akut és tardiv extrapyramidális mozgászavarokról nem áll rendelkezésre részletes információ, e pillanatban még nem jelenthető ki, hogy az olanzapin kisebb mértékben okoz tardiv dyskinesiat és/vagy más tardiv extrapyramidális tüneteket.

⁷ Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően jelentettek akut tüneteket, mint pl. verejtékezést, álmatlanságot, tremort, nyugtalanságot, hányingert és hányást.

⁸ A legfeljebb 12 hétig tartó klinikai vizsgálatok során a vizsgálat megkezdésekor normál prolaktinszintű, olanzapinnal kezelt betegek megközelítőleg 30%-ánál haladták meg a prolaktinplazmakoncentrációk a normálérték felső határát. Ezeknek a betegeknél a többségénél az emelkedés általában enyhe volt, és a normálérték felső határának kétszerese alatt maradt.

⁹ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatás.

¹⁰ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban mért eredmények értékelése alapján.

¹¹ A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával meghatározott gyakorisággal jelentettek.

¹² A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával, a 95%-os konfidencia intervallum felső határértékénél becsült gyakorisággal jelentettek.

Hosszú távú expozíció (legalább 48 hét)

Az idő múlásával nőtt azon betegek aránya, akiknél a testtömegben, glükózértékben, teljes LDL/HDL koleszterin értékben vagy a trigliceridértékekben kedvezőtlen, klinikailag szignifikáns változások léptek fel. Azoknál a felnőtt betegeknek, akik kezelése 912 hónapig tartott, az átlagos vércukorszint emelkedés mértéke kb. 46 hónap után lelassult.

További információk speciális populációkról

Demenciában szenvedő idős betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során az olanzapinkezelés a halálozás magasabb incidenciájával és cerebrovasculáris mellékhatásokkal társult a placebohoz képest (lásd 4.4 pont).

Ebben a betegcsoportban az olanzapin használatával kapcsolatos nagyon gyakori mellékhatások a járászavar és az elesések voltak. Gyakran figyelték meg tüdőgyulladást, testhőmérséklet emelkedést, levertséget, erythemát, vizuális hallucinációkat és vizelet inkontinenciát.

Parkinson betegséggel összefüggő, gyógyszer(dopamin agonista) indukálta pszichózisban szenvedő betegek klinikai vizsgálatai során, a parkinsonos tüneteegyüttes és a hallucinációk súlyosbodását figyelték meg nagyon gyakran és sűrűbben, mint placebo esetében.

Egy, a bipoláris mániában szenvedő betegek bevonásával készült klinikai vizsgálat során valproát és olanzapin együttes alkalmazása esetén a neutropenia incidenciája 4,1%- volt, amit elősegíthetett a valproát magas vérszintje. Olanzapin és lítium vagy valproát együttes adásakor gyakrabban ($\geq 10\%$) fordult elő tremor, szájszárazság, étvágyfokozódás és súlygyarapodás. Gyakran jeleztek beszédzavart is. Olanzapin és lítium vagy divalproex együttes adásakor az akut (legfeljebb 6 hétig tartó) kezelés alatt a betegek 17,4%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése. Hosszú távú (legfeljebb 12 hónapig tartó) olanzapinkezelés során, amikor a bipoláris zavarban szenvedő betegek visszaesésének megakadályozása volt a cél, a betegek 39,9%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése.

Gyermekek

Az olanzapin nem javallt gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők kezelésére. Bár nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, melyek a serdülőket felnőttekkel hasonlították volna össze, a serdülők bevonásával végzett vizsgálatok adatait összehasonlították a felnőtt vizsgálatok adataival.

A következő táblázat azokat a mellékhatásokat foglalja össze, melyeket gyakrabban jelentettek serdülő (1317 éves) betegeknek, mint felnőtteknek, illetve azokat a mellékhatásokat, melyeket csak serdülő betegek bevonásával végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során azonosítottak. Klinikailag jelentős súlygyarapodás ($\geq 7\%$) előfordulása gyakoribbnak tűnik a serdülő populációban a hasonló expozíciónak kitett felnőttekhez képest. A testtömeg gyarapodás nagysága és azon serdülő betegek aránya, akiknél klinikailag szignifikáns testtömeg gyarapodás lépett fel, nagyobb volt hosszútávú expozíció (legalább 24 hét) esetén, mint a rövid távú kezelésnél.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Súlygyarapodás ¹³ , emelkedett trigliceridszintek ¹⁴ , étvágyfokozódás. <i>Gyakori:</i> Emelkedett koleszterin szintek ¹⁵
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Sedatio (beleértve a hypersomniát, levertséget, aluszékonyságot).
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori:</i> Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Emelkedett hepatikus aminosztransferázaktivitás (ALT/AST; lásd 4.4 pont).
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei <i>Nagyon gyakori:</i> Összbilirubinszint csökkenése, emelkedett GGTaktivitás, emelkedett prolaktinszintek ¹⁶ .

¹³ Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 22 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (40,6%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (7,1%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (2,5%) volt. Hosszútávú (legalább 24 hetes) expozíció esetén a betegek 89,4%-ánál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ -kal, 55,3%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 15\%$ -kal és 29,1%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 25\%$ -kal.

¹⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,016$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,016$ mmol/l $< 1,467$ mmol/l) magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi koleszterin szint ($< 4,39$ mmol/l) magasra emelkedését ($\geq 5,17$ mmol/l) gyakran észlelték. Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 4,39$ $< 5,17$ mmol/l) magasra emelkedése ($\geq 5,17$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

¹⁶ A plazma prolaktinszintek emelkedését a serdülőkorú betegek 47,4%-ánál jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A túlادagolás kapcsán nagyon gyakran (incidencia: $> 10\%$) megfigyelhető tünetek közé tartozik a tachycardia, az agitatio/aggresszivitás, a dysarthria, a különböző extrapyramidális tünetek és a sedatiótól a comáiig terjedő csökkent éberségi szint.

A túlادagolás egyéb, orvosilag jelentős következményei közé tartozik a delírium, konvulzió, coma, esetleg neuroleptikus malignus szindróma, légzésdepresszió, aspiratio, hypertonia vagy hypotonia, szívritmuszavarok (a túlادagolások kevesebb, mint 2%-ánál) és keringés és légzés leállás. Közöltek fatális kimenetelt 450 mg akut túlادagolása esetén is, azonban leírtak túlélést megközelítőleg 2 g orális olanzapin akut túlادagolását követően is.

Kezelés

Az olanzapin specifikus antidotuma nem ismert. Hánytatás nem javasolt. A túlادagolás kezelésének szokásos eljárásai lehetnek indokoltak (gyomormosás, aktív szén alkalmazása). Az aktív szén használata az olanzapin biohasznosulását 50-60%-kal csökkentette.

A tüneti kezelést, valamint a vitális funkciók monitorozását a klinikai tünetek alapján kell végezni, beleértve a hypotonia és a keringésösszeomlás kezelését és a légzés támogatását. Adrenalin, dopamin vagy egyéb preceptor stimuláló sympathomimetikum alkalmazása kerülendő, mivel ronthatják a fennálló hypotoniát. A cardiovascularis rendszer monitorozása szükséges az esetleges ritmuszavarok észlelése érdekében. A szoros orvosi felügyeletet és a monitorozást a beteg felépüléséig kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszicholeptikumok, diazepinek, oxazepinek, tiazepinek és oxepinek, ATC kód N05AH03.

Farmakodinámiás hatások

Az olanzapin antipszichotikus, antimániás és hangulatstabilizáló gyógyszer, amely számos receptorrendszeren keresztül fejti ki széles farmakológiai hatását.

A preklinikai vizsgálatokban az olanzapin a szerotonin (5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆), a dopamin (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), az M₁M₅ kolinerg muszkarinreceptorok, továbbá az α_1 adrenerg és a H₁hisztamin receptorokhoz különböző mértékben kötődött (K_i < 100 nM). E receptorkötődési profilnak megfelelően állati viselkedési vizsgálatokban 5HT, dopamin és kolinergantagonista hatásának bizonyult. *In vitro* és *in vivo* tesztekben az 5HT₂ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D₂ dopamin receptorokhoz. Az elektrofiziológiai vizsgálatok szerint az olanzapin szelektíven gátolta a mesolimbikus (A10) dopaminerg rendszert, míg csekély hatása volt a striális (A9) extrapiramidális rendszer motoros tevékenységére. Az olanzapin kisebb, catalepsiát még nem okozó adagban (mely effektus a motoros mellékhatásokra utalna) alkalmazva csökkentette a kondicionált elkerülési viselkedésválaszt, mely az antipszichotikus aktivitás jelzője. Néhány más antipszichotikus szertől eltérően az olanzapin "anxiolytikus" tesztben növeli a válaszadást.

Egészséges önkénteseknél egyszeri orális 10 mg adaggal végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálat során az olanzapin az 5HT_{2A} szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D₂ dopamin receptorokhoz. Ezenfelül, a schizophreniás betegeknek végzett SPECT (egyfotonemissziós számítógépes tomográfia) vizsgálat kimutatta, hogy az olanzapinra reagáló betegeknek a striális D₂ dopamin receptorok gátlása kisebb mértékű volt, mint néhány egyéb antipszichotikumra és risperidonra reagáló betegnél, míg a receptorgátlás hasonló volt a klozapinra reagáló betegeknek.

Klinikai hatásosság

Kettő, két placebóval kontrollált vizsgálatban és kettő, három komparátorral kontrollált, összesen több mint 2900, mind pozitív, mind negatív tünetekkel bíró schizophreniás beteget bevonó klinikai vizsgálatban az olanzapinhoz mind a pozitív, mind a negatív tünetek vonatkozásában statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás társult.

Egy multinacionális, kettősvak, összehasonlító vizsgálatban, amelybe schizophreniában, schizoaffektív és rokon természetű betegségekben szenvedő betegeket (n=1481) vontak be, akik különböző mértékben társuló depresszív tüneteket mutattak (a Montgomery-Asberg depressziós skálán a kiindulási érték 16,6 volt), a prospektív szekunder analízis a hangulati pontszámok statisztikailag szignifikáns (p=0,001) javulását igazolta az olanzapin esetében (6,0), összehasonlítva a haloperidollal (3,1).

Bipoláris zavar mániás vagy kevert epizódjában 3 hetes kezelést követően az olanzapin a placebónál és a valproinsav nátriumsójánál (divalproex) hatékonyabbnak bizonyult a mániás tünetek csökkentésében. A mániás és depresszív tünetek mérséklődésének arányát tekintve az olanzapin hatékonysága a 6. és 12. heten hasonló volt a haloperidoléhoz. Lítiummal vagy valproáttal minimum 2 hétig kezelt betegeknek a terápia 10 mg olanzapinnal történő kiegészítése (az olanzapin lítiummal vagy valproáttal történő együttes adagolása) a mániás tüneteket jobban csökkentette, mint a lítium vagy valproát monoterápia a 6. hét után.

Egy 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melyben a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapinkezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy placeboterápiára randomizálták, az olanzapin a placebóhoz képest statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve. Az olanzapin a placebóhoz képest statisztikailag szignifikáns mértékben előnyösebb volt a mánia vagy a depresszió kiújulását tekintve is.

Egy második, 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melybe a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapin és lítium kombinált kezelés hatására remissióba került betegeket ezután olanzapin vagy lítium monoterápiára randomizálták, az olanzapin statisztikailag nem volt kevésbé hatásos, mint a lítium a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve (olanzapin 30,0%, lítium 38,3%; p=0,055).

Egy 18 hónapig tartó kombinációs terápiás vizsgálatban, melybe olanzapin és egy hangulatstabilizáló készítmény kombinációjával (lítiummal vagy valproáttal) egyensúlyba került, mániás vagy kevert epizódban lévő betegeket vontak be, az olanzapin hosszútávú együttes adása lítiummal vagy valproáttal statisztikailag nem volt szignifikánsan hatásosabb a lítium vagy valproát monoterápiához képest a bipoláris epizód kiújulásának késleltetésében, melyet a tüneti (diagnosztikus) kritériumok szerint határoztak meg.

Gyermekek

Kontrollos hatásossági adatok serdülők körében (13-17 éves korban) rövid távú, schizophreniában (6 hét) és bipoláris zavarhoz társuló mániában (3 hét) végzett vizsgálatokra korlátozódnak, a vizsgálatokba kevesebb, mint 200 serdülőt vontak be. Az olanzapint flexibilis adagolásban alkalmazták, 2,5 mg kezdeti adaggal és napi 20 mg-os adagig terjedően. Az olanzapinkezelés ideje alatt a serdülők súlygyarapodása szignifikáns mértékben nagyobb volt, mint a felnőtteké. Az éhomi teljes koleszterin, LDLkoleszterin, triglicerid és prolaktinszintek változásainak mértéke (lásd 4.4 és 4.8 pont) serdülőknél nagyobb volt, mint a felnőtteknél. Nincsenek kontrollos adatok a terápiás hatás fenntartására vagy a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.4 és 4.8 pont). A hosszú távú biztonságosságra vonatkozó információ elsősorban nyílt, nem kontrollos adatokra korlátozódik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az olanzapin szájbán diszpergálódó tabletta biológiailag egyenértékű az olanzapin filmtablettával, ahhoz hasonló a felszívódás sebessége és mértéke. Az olanzapin szájbán diszpergálódó tabletta az olanzapin filmtabletta alternatívájaként alkalmazható.

Felszívódás

Az olanzapin per os alkalmazást követően jól felszívódik, a plazmacsúcskoncentrációját a bevételt követő 58. órában éri el. Felszívódását az étkezés nem befolyásolja. A teljes per os alkalmazás biohasznosulása az intravénáséhoz képest nem ismeretes.

Eloszlás

A vérplazmában az (kb. 7-1000 ng/ml koncentrációig terjedő) olanzapin mintegy 93%-a fehérjékhez kötődött. Az olanzapin elsősorban albuminhez és a savanyú α_1 -glikoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

Az olanzapin a májban konjugáció és oxidáció útján metabolizálódik. Fő keringő metabolitja, a 10-N-glukuronid származék, nem jut át a véragy gáton. Metabolitjai, az N-dezmetil- és a 2-hidroximetil származékai, melyek a citokróm-P450-CYP1A2 és P450-CYP2D6 enzimek közreműködésével képződnek, állatkísérletekben szignifikánsan kisebb *in vivo* farmakológiai hatásúak, mint az olanzapin. A farmakológiai hatást nagyrészt az anyavegyület fejté ki.

Elimináció

Per os alkalmazást követően egészséges egyénekben az olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje és clearance értéke a nemtől és az életkortól függően változik.

Egészséges időskorú egyénekben (65 éves kor felett) az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt (51,8 óra, míg a fiatalabbaknál 33,8 óra) és a clearance csökkent (17,5 versus 18,2 l/óra). Az időskorúaknál észlelt farmakokinetikai variabilitás a fiatalabb populáció határértékein belül van. 65 évesnél idősebb 44 schizophreniás beteg esetében az alkalmazott 520 mg/nap adag olanzapin kapcsán megfigyelt nemkívánatos események nem különböztek a fiatalabb populációnál megfigyeltéktől.

Nők esetében a per os alkalmazott olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje a férfiakhoz képest kissé hosszabb volt (36,7 versus 32,3 óra) és a clearance csökkent (18,9 versus 27,3 l/óra). Azonban a női betegek esetén (n=467) 520 mg olanzapin szedésekor tapasztalt biztonságossági profil hasonló volt a férfiakéhoz (n=869).

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegekben (kreatinin clearance < 10 ml/perc) egészséges egyénnel összehasonlítva az átlagos eliminációs felezési idők és a készítmény clearance között nem volt szignifikáns különbség (37,7 versus 32,4 óra ill. 21,2 versus 25,0 l/óra). Az izotóppal jelölt olanzapinnak kb. 57% jelenik meg a vizeletben, főként metabolitok formájában.

Májkárosodás

Egy, a beszűkült májműködés hatását értékelő kisméretű vizsgálatban, amelyben 6, klinikailag jelentős (Childs Pugh A (n = 5) és B (n = 1)) cirrhosisban szenvedő beteg vett részt, azt találták, hogy a májkárosodás csekély hatással van a szájon át alkalmazott olanzapin (egyszeri 2,5 – 7,5 mg dózis) farmakokinetikájára. Egyhe és közepesen súlyos májműködési zavarban szenvedő betegek kismértékben növekedett a szisztémás clearance és rövidebb lett az eliminációs felezési idő, a májműködési zavar nélküli betegekhez képest (n = 3). Több dohányzó volt a cirrhosisban szenvedő betegek között (4/6; 67%), mint a májműködési zavar nélküli csoportban (0/3; 0%).

Dohányzás

Nemdohányzó nőknél és férfiaknál az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt és a clearance csökkent a dohányzókéhoz képest (38,6 versus 30,4 óra, illetve 18,6 versus 27,7 l/óra).

Fiatalokban, férfiakban, illetve dohányzóknál az olanzapin eliminációja gyorsabb az idősebbekhez, a nőkhöz, illetve a nemdohányzókhöz viszonyítva. Az életkor, a nem és a dohányzás azonban az egyéni különbségekhez képest csak csekély mértékben befolyásolja az olanzapin farmakokinetikáját.

Kaukázusi, japán és kínai betegek vizsgálatakor a három populáció között nem találtak különbséget az olanzapin farmakokinetikájában.

Gyermekek

Serdülők (1317 éves korig): Az olanzapin farmakokinetikája hasonló serdülőkben és felnőttekben. A klinikai vizsgálatok során az átlagos olanzapin expozíció kb. 27%-kal magasabb volt serdülőkben. A serdülők és felnőttek közötti demográfiai különbségek közé tartozik, hogy a serdülőknek alacsonyabb a testsúlya és kevesebben dohányoztak közülük. Ezek a tényezők talán hozzájárulnak a serdülőkben észlelt magasabb átlagos expozícióhoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás (egyszeri adag esetében)

Az orális alkalmazást követő toxicitás jelei rágcsálóknál jellemzőek voltak a hatékony neuroleptikumokéra: az aktivitás csökkenése, coma, tremor, clonusos görcsök, salivatio és csökkent súlygyarapodás. A median letális dózis kb. 210 mg/ttkg (egereknél) illetve 175 mg/ttkg (patkányoknál) volt. Kutyák esetében 100 mg/ttkg egyszeri per os adagot alkalmazva nem fordult elő mortalitás. A klinikai tünetek között sedatio, ataxia, tremor, szapora szív működés, nehézlégzés, miosis és anorexia szerepelt. Májmoknál 100 mg/ttkg-ig terjedő egyszeri orális adagok kimerültséggel jártak, magasabb dózis esetén tudatzavart figyeltek meg.

Ismételt dózisú toxicitás

Egerekben végzett, 3 hónapig tartó, valamint patkányokban és kutyákban végzett, egy évig tartó vizsgálatok során főként a központi idegrendszer depresszióját, antikolinerg hatást és perifériás haematológiai eltéréseket észleltek. A kísérleti állatoknál a központi idegrendszer depressziójához tolerancia fejlődött ki. Magas dózisoknál a növekedés paraméterei csökkentek. Patkányoknál a magasabb prolaktinszint kapcsán reverzibilis ovarium és uterus súlycsökkenést, valamint a vaginális epithelium és az emlőmirigy reverzibilis morfológiai változásait észlelték.

Hematológiai toxicitás

Hematológiai parameterekre gyakorolt hatás mindegyik fajnál megfigyelhető volt, úgymint a keringő leukocyták dózistól függő csökkenése az egerekben és a keringő leukocyták nem specifikus csökkenése patkányokban; bár csontvelőt károsító cytotoxicitásra nem volt bizonyíték. Kutyáknál, melyeket 8 vagy 10 mg/kg/nap olanzapinnal kezeltek, reverzibilis neutropenia, thrombocytopenia vagy anaemia alakult ki (a teljes olanzapin adag [AUC] 1215-ször nagyobb volt, mint az emberi

használat során alkalmazott 12 mg-os dózis esetében). Cytopeniás kutyákban a csontvelő őse és proliferáló sejtjeivel kapcsolatosan nem voltak mellékhatások.

Reproduktív toxicitás

Az olanzapinnak nem volt teratogén hatása. A sedatio befolyásolta a hím patkányok párosodását. 1,1 mg/ttkg adagolás (a maximális humán adag háromszorosa) befolyásolta az oestrus ciklusát és 3 mg/ttkg (a maximális humán adag kilencszerese) patkányokban érintette a reprodukciós paramétereket. Olanzapinnal kezelt patkányok utódainál a magzati fejlődés lassúbb volt, és az utódok aktivitása átmenetileg csökkent.

Mutagenitás

A teljes körű standard tesztek során, melyek között szerepelt a bakterialis mutációs teszt és *in vitro*, valamint orális *in vivo* emlős tesztek is, az olanzapin nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek.

Karcinogenitás

Az egereknél és patkányoknál végzett orális olanzapin vizsgálatok eredményei alapján a készítmény nem carcinogen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Mikrokristályos cellulóz
Karmellóz-kalcium
Szukralóz
Magnéziumsztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 db szájban diszpergálódó tabletta alumínium/alumínium buboréksomagolásban és dobozban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/012

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10.06.2010

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 20 mg szájbán diszpergálódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg olanzapin szájbán diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szájbán diszpergálódó tabletta.

Kerek, sárga, lapos, sugaras szélű tabletta, az egyik oldalán "APO" a másik oldalán '20', felette 'OL' jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

Az olanzapin schizophrenia kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akik a kezdeti terápiára jól reagáltak, az olanzapin a klinikai javulás fenntartásában is hatékonynak bizonyult a fenntartó kezelés alatt.

Az olanzapin közepes fokú, illetve súlyos mániás epizód kezelésére javallt.

Az olanzapin a visszaesés megelőzésére is javallt azoknál a bipoláris zavarban szenvedő betegeknél, akik a mániás epizód során reagáltak az olanzapinkezelésre (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

Schizophrenia: Az olanzapin ajánlott kezdő dózisa 10 mg/nap.

Mániás epizód: kezdő dózis monoterápiában 15 mg/nap egyszeri adagban, vagy kombinált terápiában 10 mg/nap (lásd 5.1 pont).

A visszaesés megelőzése bipoláris zavarban: Az ajánlott kezdő dózis 10 mg/nap. Azoknál a betegeknél, akik a mániás epizód kezelésére olanzapint kapnak, a visszaesés megelőzésére ugyanekkora dózissal a terápia folytatása javasolt. Ha egy újabb mániás, kevert vagy depresszív epizód lép fel, az olanzapin-kezelést folytatni kell (a dózis megfelelő kiválasztásával), a hangulati tüneteknek klinikailag megfelelő kiegészítő terápiával, ha klinikailag indokolt.

Schizophrenia, mániás epizód és a bipoláris zavar kiújulásának megelőzésének kezelése során a napi adagot az egyéni klinikai kép alapján lehet módosítani az 520 mg/nap dózistartományban. Az ajánlott kezdő dózisonál nagyobb adagot csak a klinikai állapot megfelelő újraértékelése után tanácsos adni és rendszerint legalább 24 órás időközönként történjen.

Az olanzapin étkezéstől függetlenül szedhető, mivel a táplálék nem befolyásolja a felszívódását. A kezelés befejezésekor megfontolandó az adagok fokozatos csökkentése.

Az Olanzapin Apotex szájon diszpergálódó tablettát a szájba kell helyezni, ahol gyorsan széteszik a nyálban. Ezután a tablettát könnyen lenyelhető. A szájon diszpergálódó tablettát nehéz ép állapotban eltávolítani a szájból. Mivel a szájon diszpergálódó tablettát törékeny, ezért célszerű azt a buborékfólia felnyitása után azonnal bevenni. A másik lehetőség az, hogy közvetlenül a bevétel előtt egy egész pohár vízben – vagy más megfelelő folyadékban (narancslé, almalé, tej vagy kávé) – feloldja.

Az olanzapin szájon diszpergálódó tablettát biológiailag egyenértékű az olanzapin filmtablettával, ahhoz hasonló a felszívódás sebessége és mértéke. Az adagja és az adagolás gyakorisága megegyezik az olanzapin filmtablettáéval. Az olanzapin szájon diszpergálódó tablettát az olanzapin filmtabletta alternatívájaként alkalmazható.

Speciális populációk

Idősek

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg/nap) általában nem szükséges, azonban 65 éves és idősebb betegek esetében mérlegelendő, ha klinikai tényezők indokolják (lásd 4.4 pont).

Vese- és/vagy májkárosodás

Alacsonyabb kezdő dózis (5 mg) alkalmazása mérlegelendő ilyen betegeknél. Közepes fokú májelégtelenség (cirrhosis, ChildPugh stádium A vagy B) esetében a kezdő dózis 5 mg legyen, amit csak kellő elővigyázatossággal ajánlott emelni.

Dohányzók

A kezdő dózist és a dózistartományt nem indokolt rutinszerűen módosítani a nemdohányzók esetén a dohányzókhoz képest. A dohányzás fokozhatja az olanzapin metabolizmusát. Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség esetén megfontolható az olanzapin adagjának emelése (lásd 4.5 pont).

Amennyiben egyszerre több tényező is jelen van, ami a metabolizmust lassíthatja (női nem, idős kor, nemdohányzás), alacsonyabb kezdő adagot tanácsos választani, és ezen betegeknél a dózis emelése (amennyiben szükséges), óvatosságot igényel.

Azon esetekben, amikor 2,5 mg-os dózisonövelés szükséges, akkor az Olanzapin Apotex filmtabletta alkalmazása javasolt.

(Lásd 4.5 és 5.2 pont)

Gyermekek

Az olanzapin nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt. Serdülő betegek bevonásával történt rövid ideig tartó vizsgálatokban nagyobb mértékű testtömeg-növekedést, lipidszint- és prolaktinszint-változásokat jelentettek, mint a felnőtt betegek vizsgálataiban (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Zárt zugú glaucoma ismert kockázata.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az antipszichotikus kezelés során a beteg klinikai állapotának javulása több naptól néhány hétig tarthat. Ezen időszak alatt a beteget szorosan ellenőrizni kell.

Demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarok

Az olanzapin alkalmazása a mortalitás növekedése, valamint a cerebrovascularis katasztrófa kockázata miatt demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarokban szenvedő betegeknek nem javasolt. A demenciával kapcsolatos pszichózisban és/vagy viselkedési zavarban szenvedő idős betegek (átlagos életkor 78 év) placebokontrollos (6-12 hét időtartamú) klinikai vizsgálataiban során az olanzapinnal kezelt betegek halálozásának incidenciája kétszer magasabb volt a placebóval kezelt betegekénél (sorrendben: 3,5% vs. 1,5%). A halálozás magasabb incidenciája nem függött össze az olanzapin adagjával (az átlagos napi adag 4,4 mg) vagy a kezelés időtartamával. Azok a kockázati tényezők, amelyek ebben a betegpopulációban hajlamosíthatnak a mortalitás növekedésére, a következők: >65 év feletti életkor, dysphagia, sedatio, alultápláltság és dehidráció, tüdőbetegségek (pl. pneumonia aspiratióval vagy anélkül) vagy benzodiazepinek egyidejű használata. Azonban az olanzapinnal kezelt betegek halálozási incidenciája ezektől a kockázati tényezőktől függetlenül magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeké.

Ugyanezen klinikai vizsgálatok során cerebrovascularis nemkívánatos eseményeket jelentettek (pl. stroke, transiens ischaemiás attack), melyek között halálos kimenetelűek is voltak. Az olanzapinnal kezelt betegeknek a cerebrovascularis nemkívánatos események incidenciája háromszor magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknek (sorrendben: 1,3% vs 0,4%). Minden, olanzapinnal és placebóval kezelt betegnél, akinél cerebrovascularis esemény jelentkezett, voltak előzetesen fennálló kockázati tényezők. A >75 év feletti életkor és a vascularis/kevert demencia – az olanzapinkezelés tekintetében – a cerebrovascularis nemkívánatos események szempontjából kockázati tényezőnek bizonyultak. Az olanzapin hatásossága nem volt bizonyított ezekben a vizsgálatokban.

Parkinson-kór

Parkinson-kóros betegeknek a dopaminagonista kiváltotta pszichózis kezelésére az olanzapin alkalmazása nem javasolt. A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran jelezték a Parkinson-kór tünetegyüttesének és a hallucinációknak a romlását, gyakrabban, mint placebokezelés mellett (lásd 4.8 pont), és a pszichotikus tünetek kezelésében az olanzapin nem volt hatékonyabb a placebónál. Ezekben a vizsgálatokban kezdeti követelmény volt, hogy a betegek állapota a Parkinson elleni (dopaminagonista) gyógyszerek legalacsonyabb hatékony adagja mellett stabil legyen, és az egész vizsgálat során ugyanazokat a Parkinson elleni gyógyszereket és adagolásokat kapják. Az olanzapinkezelést napi 2,5 mg-os adaggal kezdték és a vizsgáló megítélése alapján legfeljebb napi 15 mg-os adagig titrálták.

Neurolepticus malignus syndroma (NMS)

Az NMS egy potenciálisan életveszélyes állapot, melyet a neuroleptikumok alkalmazásával kapcsolatban írtak le. NMS előfordulását ritkán olanzapinkezelés kapcsán is jelentettek. Az NMS klinikai jelei: hyperpyrexia, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot és a vegetatív instabilitás jelei (szabálytalan pulzus vagy ingadozó vérnyomás, tachycardia, verejtékezés és cardialis dysrhythmia). A további jelek közé tartozhat az emelkedett kreatinfoszfokináz szint, a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. NMS-ra jellemző jelek és tünetek észlelésekor, illetve ismeretlen eredetű, az NMS klinikai megnyilvánulásai nélkül fennálló magas láz esetén minden neuroleptikumnak, köztük az olanzapinnak az adagolását is fel kell függeszteni.

Hyperglykaemia és diabetes

Nem gyakran beszámoltak hyperglykaemiáról és/vagy diabetes kialakulásáról vagy exacerbációjáról, amely esetenként ketoacidosis vagy kómával szövődött és néhány esetben halállal végződött (lásd 4.8 pont). Néhányszor beszámoltak ezt megelőző testsúlynövekedésről, ami hajlamosító tényező lehet.

Megfelelő klinikai ellenőrzés ajánlott az antipszichotikumokra vonatkozó irányelvek szerint, pl. a vércukorszint mérése a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően évente. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel (beleértve az Olanzapin Apotexet) kezelt betegeknek figyelni kell a hyperglykaemia okozta panaszokat és tüneteket (mint a polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), és a diabeteses betegeket, illetve a diabetes kockázati tényezőivel rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, hogy vércukorszint szabályozásuk nem

rosszabbodott. Rendszeresen ellenőrizni kell a testtömeget, pl. a kezelés megkezdése előtt, 4, 8 és 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően negyedévente.

Lipidszintek változásai

Placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a lipidszintek nemkívánatos változásait észlelték az olanzapinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A lipidszintek változásait klinikailag megfelelő módon kell kezelni, különösen a dyslipidaemiás betegeknél és a lipidanyagcsere-zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel kezelt betegeknél (beleértve az Olanzapin Apotexet) az antipszichotikumokra vonatkozó irányelveknek megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a lipidszinteket, pl. a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően 5 évente.

Antikolinerg hatás

Míg az olanzapin *in vitro* antikolinerg hatást mutatott, a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok szerint az ezzel összefüggő események incidenciája alacsony volt. Mindazonáltal, mivel kísérőbetegségekben szenvedő betegek olanzapinkezelésével kapcsolatban kevés a klinikai tapasztalat, ezért óvatosság szükséges prostata hypertrophiában, paralytikus ileusban és hasonló állapotokban.

Májműködés

Gyakran megfigyelték a hepatikus aminosztransferázok, ALT, AST ámeneti, tünetmentes megemelkedését, különösen a kezelés kezdetén.

Az olyan betegeknél, akiknél az ALT és/vagy az AST emelkedett, akiknél a májkárosodás okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, akiknél a máj korlátozott funkcionális rezervkapacitásával járó állapot áll fenn, és az olyan betegeknél, akiket potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel kezeltek, elővigyázatosság szükséges és kontrollvizsgálat elvégzéséről kell gondoskodni. Amennyiben hepatitis igazolható (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást), az olanzapinkezelést abba kell hagyni.

Neutropenia

Elővigyázatosság szükséges a következő esetekben: bármely okból kialakult leukopenia és/vagy neutropenia, ismert neutropeniát okozó gyógyszeres kezelés, gyógyszer által kiváltott csontvelődepresszió/toxicitás a kórelőzményben, társbetegség által kiváltott csontvelődepresszió, sugár vagy kemoterápia, hypereosinophiliával járó vagy myeloproliferatív kórkepek. Olanzapin és valproát együttes alkalmazásakor gyakran írtak le neutropéniát (lásd 4.8 pont).

A kezelés abbahagyása

Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően nagyon ritkán ($\geq 0,01\%$ és $< 0,1\%$) a következő akut tünetekről számoltak be: verejtkezés, álmatlanság, tremor, nyugtalanság, hányinger vagy hányás.

QT szakasz

Klinikai vizsgálatokban jelentős QTc megnyúlás (Fridericia szerinti QT korrekció [QTcF] ≥ 500 millisecondum [msec] bármikor a vizsgálat során, azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor a QTcF < 500 msec volt) nem gyakran (0,1%1%) fordult elő az olanzapinnal kezelt betegeknél, és a társuló cardialis eseményekben nem volt szignifikáns eltérés a placebocsoporthoz képest. Azonban kellő körületekintés szükséges, ha az olanzapint egyéb QTc-megnyúlást okozó gyógyszerrel adják együtt, különösen idős korban, valamint veleszületett hosszú QT-szindrómás betegeknél, pangásos szívelégtelenségben, szívizom hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában.

Thromboembolisatio

Az olanzapinkezelés és a vénás thromboembolisatio (VTE) időbeni összefüggéséről nem gyakran ($\geq 0,1\%$ és $< 1\%$) beszámoltak. A vénás thromboembolisatio és az olanzapinkezelés között oki összefüggést nem állapítottak meg. Mindazonáltal, mivel a schizophreniában szenvedő betegeknél gyakran észlelhetők a vénás thromboembolisatio szerzett kockázati tényezői, a vénás thromboembolisatio minden lehetséges rizikófaktorát (pl. a betegek immobilizációját) azonosítani kell, és preventív lépéseket kell tenni.

Általános központi idegrendszeri hatás

Az olanzapin központi idegrendszeri hatásai miatt a centrálisan ható egyéb gyógyszerekkel és alkohollal való együttes adásakor óvatosság szükséges. Az olanzapin *in vitro* mutatott dopaminantagonista hatása miatt antagonizálhatja a direkt vagy indirekt dopaminagonisták hatását.

Görcsrohamok

Olanzapint csak kellő körültekintéssel szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsroham vagy a görcsküszöböt csökkentő tényezők szerepelnek. Olanzapinnal kezelt betegeknél nem gyakran leírták görcsrohamok előfordulását. A legtöbb ilyen esetben szerepelt az anamnézisben görcsroham vagy annak rizikófaktorai.

Tardiv dyskinesia

Az egy évig vagy ennél rövidebb ideig tartó összehasonlító vizsgálatokban olanzapin esetében a kezelés során kialakuló dyskinesia incidenciája statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindazonáltal, hosszan tartó expozíció során a tardiv dyskinesia kialakulásának kockázata növekszik, ezért a tardiv dyskinesia jeleinek vagy tüneteinek észlelése esetén mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését vagy a kezelés abbahagyását. A terápia megszüntetése után ezek a tünetek átmenetileg súlyosbodhatnak, vagy éppenséggel csak utána jelentkezhetnek.

Orthostaticus hypotonia

Orthostaticus hypotoniát észleltek ritkán idős betegeknél az olanzapinnal végzett klinikai vizsgálatok során. 65 éves kor feletti betegeknél a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt.

Hirtelen szívhalál

Az olanzapin forgalomba hozatalát követő jelentésekben hirtelen haláleseteket írtak le az olanzapint alkalmazó betegeknél. Egy retrospektív obszervációs kohorsz vizsgálatban az olanzapinnal kezelt betegeknél megközelítőleg kétszeres volt a feltételezett hirtelen szívhalál kockázata azokhoz a betegekhez képest, akik nem szedtek antipszichotikumokat. A vizsgálatban az olanzapin kockázata hasonló volt egy összesített elemzésben szereplő, atípusos antipszichotikumok kockázatához.

Gyermekek

Az olanzapin alkalmazása nem javallt gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél. 1317 éves betegeket bevonó vizsgálatok során többféle mellékhatást jelentettek, beleértve a hízást, változásokat a metabolikus paraméterekben és a prolaktinszintek emelkedéseit (lásd 4.8 és 5.1 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az olanzapin hatását befolyásoló potenciális interakciók

Az olanzapin a CYP1A2n keresztül metabolizálódik, ezért olyan vegyületek, melyek kifejezetten ezt az izoenzimet indukálják vagy gátolják, befolyásolhatják az olanzapin farmakokinetikáját.

CYP1A2 indukció

Dohányzás, valamint karbamazepinkezelés fokozhatja az olanzapin metabolizmusát, ami csökkent olanzapinkoncentrációhoz vezethet. Csak enyhe, illetve közepes mértékű olanzapin clearance növekedést észleltek. Ennek klinikai következményei valószínűleg nem jelentősek, de javasolt a klinikai monitorozás, és szükség esetén megfontolandó az olanzapin adag emelése (lásd 4.2 pont).

CYP1A2 gátlás

A fluvoxamin, ami specifikus CYP1A2 inhibitor, szignifikánsan gátolja az olanzapin metabolizmusát. Fluvoxamin alkalmazását követően az olanzapin C_{max} értéke nemdohányzó nőknél átlagosan 54%-kal, dohányzó férfiaknál 77%-kal nőtt. Az olanzapin AUC értékének átlagos növekedése sorrendben 52%, ill. 108% volt. Fluvoxamint vagy bármely más CYP1A2 aktivitást gátló szert, pl. ciprofloxacint szedő betegeknél megfontolandó az alacsonyabb kezdő olanzapin dózis alkalmazása. Amennyiben CYP1A2 inhibitor kezelést kezdenek a betegnél, mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését.

Csökkent biohasznosulás

Az aktív szén 50-60%-kal csökkenti a per os alkalmazott olanzapin biohasznosulását, ezért az olanzapin bevétele előtt vagy után legalább 2 órával kell alkalmazni.

A CYP2D6 inhibitor hatású fluoxetin, valamint savközbősítők (alumínium, magnézium) vagy cimetidin egyszeri adagja nem befolyásolták jelentősen az olanzapin farmakokinetikáját.

Az olanzapin lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre

Az olanzapin antagonizálhatja a direkt és indirekt dopaminagonisták hatását.

Az olanzapin *in vitro* nem gátolja a fő CYP450 izoenzimeket (pl. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Így különösebb interakció nem várható, amit az *in vivo* vizsgálatok is igazoltak, melyek során az olanzapin nem befolyásolja a triciklikus antidepresszánsok (melyek főként a CYP2D6on keresztül metabolizálódnak), a warfarin (CYP2C9), a teofillin (CYP1A2) és a diazepam (CYP3A4 és 2C19) metabolizmusát.

Az olanzapin lítiummal vagy biperidennel való együttadás esetén nem írtak le interakciót.

A valproát plazmaszintjének monitorozásakor észlelt adatok nem utalnak arra, hogy egyidejű olanzapinkezelés bevezetése után a valproát adagját módosítani kellene.

Általános központi idegrendszeri hatás

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik alkoholt fogyasztanak vagy olyan gyógyszereket kapnak, melyek a központi idegrendszer depresszióját válthatják ki. Demenciában szenvedő Parkinson-kóros betegeknél az olanzapin egyidejű alkalmazása Parkinson-kór elleni gyógyszerekkel nem javasolt (lásd 4.4 pont).

QTc szakasz

Óvatosság szükséges, ha az olanzapint olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél nem végeztek célzott és megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokat. Amennyiben az olanzapinnal kezelt beteg a terápia ideje alatt terhes lesz vagy terhességet tervez, értesítse kezelőorvosát. Mindazonáltal, mivel a humán tapasztalat korlátozott, terhesség alatt az olanzapin csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny indokolja a magzat lehetséges kockázatát.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve az olanzapint) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, izomtónus fokozódás, izomtónus csökkenés, remegés, aluszékonyosság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Szoptatás

Egészséges szoptató nőknél végzett klinikai vizsgálatban az olanzapin kiválasztódott az anyatejbe. A becslések szerint a csecsemők átlagos expozíciója (mg/kg) steady state állapotban az anya olanzapin adagjának (mg/kg) 1,8%-a volt.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne szoptassák a csecsemőt, ha olanzapint szednek.

Termékenység

A termékenységre gyakorolt hatások nem ismertek (lásd 5.3 pontban a preklinikai információt).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az olanzapin aluszékonyságot és szédülést okozhat, ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetés és a veszélyes gépek kezelésének kockázatára.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

A klinikai vizsgálatok során az olanzapin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt leggyakoribb (a betegek $\geq 1\%$ -ánál észlelt) mellékhatás az aluszékonyság, súlygyarapodás, eosinophilia, prolaktin, koleszterin, vércukor és trigliceridszintek emelkedése (lásd 4.4 pont), glucosuria, étvágyfokozódás, szédülés, akathisia, parkinsonismus, leukopenia, neutropenia (lásd 4.4 pont), dyskinesia, orthostaticus hypotonia, antikolinerg hatások, a hepatikus aminoszterázok átmeneti, tünetmentes emelkedése (lásd 4.4 pont), kiütés, gyengeség, fáradtság, láz, arthralgia, emelkedett alkalikus foszfatázszint, magas gamma-glutamiltanszterázszint, magas húgysavszint, magas kreatinin-foszfokinázszint és oedema volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat a spontán jelentésekből származó és a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat és laboratóriumi vizsgálati eredményeit sorolja fel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
	Eosinophilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Thrombocytopenia ¹¹	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
		Túlérzékenység ¹¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Testtömeg-növekedés ¹	Koleszterinszint emelkedése ^{2,3} Vércukorszintek emelkedése ⁴ Trigliceridszint emelkedése ^{2,5} Glucosuria Étvágyfokozódás	Diabetes kialakulása vagy exacerbatiója, esetenként ketoacidosisal vagy kómával szövődve, beleértve néhány halállal végződő esetet (lásd 4.4 pont) ¹¹	Hypothermia ¹²	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Aluszékonyság	Szédülés Akathisia ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesia ⁶	Görcsrohamok, amelyek kapcsán a legtöbb esetben az anamnézisben szereplő görcsrohamról vagy a görcsrohamok kockázati tényezőiről számoltak be ¹¹ Dystonia (beleértve az oculogyriát is) ¹¹ Tardiv dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysarthria Dadogás ¹¹ Nyugtalan láb szindróma ¹¹	Neuroleptikus malignus szindróma (lásd 4.4 pont) ¹² A kezelés leállítását követő tünetek ^{7, 12}	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
		Bradycardia QT _c -megnyúlás (lásd 4.4 pont)	Kamrai tachycardia/fibrilláció, hirtelen bekövetkező halál (lásd 4.4 pont) ¹¹	
Érbetegségek és tünetek				
Orthostatikus hypotonia ¹⁰		Thromboembolia (beleértve a pulmonalis emboliát és mélyvénás thrombosit is) (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
		Orrvérzés ⁹		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	Enyhe, átmeneti antikolinerg hatások beleértve a székrekedést és	Hasi distensio ⁹ Fokozott nyáleválasztás ¹¹	Pancreatitis ¹¹	

	szájszárazságot			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
	Hepatitis aminoszferázok (ALT, AST) aktivitásának átmeneti, tünetmentes emelkedése, leginkább a kezelés elején (lásd 4.4 pont)		Hepatitis (beleértve a hepatocelluláris, cholestasissal kísért vagy kevert típusú májkárosodást) ¹¹	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
	Kiütés	Fényérzékenységi reakció Hajhullás		Eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
	Arthralgia ⁹		Rhabdomyolysis ¹¹	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
		Vizelet inkontinencia Vizeletretenció Nehezebben induló vizeletürítés ¹¹		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				
				Újszülöttkori gyógyszerreag- gionási szindróma (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
	Erectilis dysfunctio férfiaknál Csökkent libido- férfiaknál és nőknél	Amenorrohea Emlők megnagyobbodása Galactorrhoea nőknél Gynaecomastia/emlők megnagyobbodása férfiaknál	Priapismus ¹²	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	Gyengeség Fáradtság Oedema Láz ¹⁰			

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Emelkedett prolaktinszintek ⁸	Alkalikus foszfatáz emelkedése ¹⁰ Magas kreatin-foszfokinázszint ¹¹ Magas gamma-glutamiltranszferáz-szint ¹⁰ Magas húgysavszint ¹⁰	Összbilirubinszint emelkedése		

¹ Klinikailag jelentős súlygyarapodást figyeltek meg minden kiindulási testtömeg index (BMI) kategóriában. Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 47 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (22,2%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (4,2%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (0,8%) volt. Hosszútávú (legalább 48 hetes) expozíció esetén nagyon gyakori volt a betegek expozíciót megelőző testtömegének $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ és $\geq 25\%$ os növekedése (64,4%, 31,7% illetve 12,3%).

² Az éhomi lipidértékek (összkoleszterin, LDLkoleszterin és trigliceridek) átlagos emelkedése nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél az olanzapin expozíciót megelőzően nem volt a lipid anyagcsere zavarára utaló lelet.

³ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,17$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 6,2$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 5,17 < 6,2$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 6,2$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 5,56$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek (≥ 7 mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi vércukorszint ($\geq 5,56 < 7$ mmol/l) magas szintre emelkedése (≥ 7 mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,69$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 2,26$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,69$ mmol/l $< 2,26$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 2,26$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁶ A klinikai vizsgálatok során a parkinsonismus és dystonia incidenciája szám szerint magasabb volt az olanzapinnal kezelt betegek körében, mint a placebocsoportban, azonban statisztikailag nem volt szignifikáns különbség. Az olanzapinnal kezelt betegekben ritkábban fordult elő parkinsonismus, akathisia és dystonia, mint a haloperidol titrált dózisaival kezelteknél. Mivel az előzetesen fennálló individuális akut és tardiv extrapyramidális mozgászavarokról nem áll rendelkezésre részletes információ, e pillanatban még nem jelenthető ki, hogy az olanzapin kisebb mértékben okoz tardiv dyskinesiót és/vagy más tardiv extrapyramidális tüneteket.

⁷ Az olanzapinkezelés hirtelen leállítását követően jelentettek akut tüneteket, mint pl. verejtékezést, álmatlanságot, tremort, nyugtalanságot, hányingert és hányást.

⁸ A legfeljebb 12 hétig tartó klinikai vizsgálatok során a vizsgálat megkezdésekor normál prolaktinszintű, olanzapinnal kezelt betegek megközelítőleg 30%-ánál haladták meg a prolaktinplazmakoncentrációk a normálérték felső határát. Ezeknek a betegeknél a többségénél az emelkedés általában enyhe volt, és a normálérték felső határának kétszerese alatt maradt.

⁹ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatás.

¹⁰ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban mért eredmények értékelése alapján.

¹¹ A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával meghatározott gyakorisággal jelentettek.

¹² A forgalomba-hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával, a 95%-os konfidencia intervallum felső határértékénél becsült gyakorisággal jelentettek.

Hosszú távú expozíció (legalább 48 hét)

Az idő múlásával nőtt azon betegek aránya, akiknél a testtömegben, glükózértékben, teljes LDL/HDLkoleszterin értékben vagy a trigliceridértékekben kedvezőtlen, klinikailag szignifikáns változások léptek fel. Azoknál a felnőtt betegeknek, akik kezelése 912 hónapig tartott, az átlagos vércukorszint emelkedés mértéke kb. 46 hónap után lelassult.

További információk speciális populációkról

Demenciában szenvedő idős betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során az olanzapinkezelés a halálozás magasabb incidenciájával és cerebrovasculáris mellékhatásokkal társult a placebohoz képest (lásd 4.4 pont).

Ebben a betegcsoportban az olanzapin használatával kapcsolatos nagyon gyakori mellékhatások a járászavar és az elesések voltak. Gyakran figyeltek meg tüdőgyulladást, testhőmérséklet emelkedést, levertséget, erythemát, vizuális hallucinációkat és vizelet inkontinenciát.

Parkinson betegséggel összefüggő, gyógyszer(dopamin agonista) indukálta pszichózisban szenvedő betegek klinikai vizsgálatai során, a parkinsonos tünetegyüttes és a hallucinációk súlyosbodását figyelték meg nagyon gyakran és sűrűbben, mint placebo esetében.

Egy, a bipoláris mániában szenvedő betegek bevonásával készült klinikai vizsgálat során valproát és olanzapin együttes alkalmazása esetén a neutropenia incidenciája 4,1% volt, amit elősegíthetett a valproát magas vérszintje. Olanzapin és lítium vagy valproát együttes adásakor gyakrabban ($\geq 10\%$) fordult elő tremor, szájszárazság, étvágyfokozódás és súlygyarapodás. Gyakran jeleztek beszédzavart is. Olanzapin és lítium vagy divalproex együttes adásakor az akut (legfeljebb 6 hétig tartó) kezelés alatt a betegek 17,4%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése. Hosszú távú (legfeljebb 12 hónapig tartó) olanzapinkezelés során, amikor a bipoláris zavarban szenvedő betegek visszaesésének megakadályozása volt a cél, a betegek 39,9%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése.

Gyermekek Az olanzapin nem javallt gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők kezelésére. Bár nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, melyek a serdülőket felnőttekkel hasonlították volna össze, a serdülők bevonásával végzett vizsgálatok adatait összehasonlították a felnőtt vizsgálatok adataival.

A következő táblázat azokat a mellékhatásokat foglalja össze, melyeket gyakrabban jelentettek serdülő (1317 éves) betegeknel, mint felnőtteknél, illetve azokat a mellékhatásokat, melyeket csak serdülő betegek bevonásával végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során azonosítottak. Klinikailag jelentős súlygyarapodás ($\geq 7\%$) előfordulása gyakoribbnak tűnik a serdülő populációban a hasonló expozíciónak kitett felnőttekhez képest. A testtömeg gyarapodás nagysága és azon serdülő betegek aránya, akiknél klinikailag szignifikáns testtömeg gyarapodás lépett fel, nagyobb volt hosszútávú expozíció (legalább 24 hét) esetén, mint a rövid távú kezelésnél.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő:
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Súlygyarapodás¹³, emelkedett trigliceridszintek¹⁴, étvágyfokozódás. <i>Gyakori:</i> Emelkedett koleszterin szintek¹⁵
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Sedatio (beleértve a hypersomniát, levertséget, aluszékonyságot).
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori:</i> Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Emelkedett hepatikus aminosztransferázaktivitás (ALT/AST; lásd 4.4 pont).
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei <i>Nagyon gyakori:</i> Összbilirubinszint csökkenése, emelkedett GG Taktivitás, emelkedett prolaktinszintek¹⁶.

¹³ Rövid távú kezelést követően (medián időtartam 22 nap) az olanzapinexpozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ os növekedése nagyon gyakori (40,6%), $\geq 15\%$ os növekedése gyakori (7,1%) és $\geq 25\%$ os növekedése nem gyakori (2,5%) volt. Hosszútávú (legalább 24 hetes) expozíció esetén a betegek 89,4%-ánál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 7\%$ -kal, 55,3%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 15\%$ -kal és 29,1%-nál nőtt az expozíciót megelőző testtömeg $\geq 25\%$ -kal.

¹⁴ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi szinteknél ($< 1,016$ mmol/l) észlelték, melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l). Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,016$ mmol/l $< 1,467$ mmol/l) magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Az olanzapin expozíciót megelőző normál éhomi koleszterin szint ($< 4,39$ mmol/l) magasra emelkedését ($\geq 5,17$ mmol/l) gyakran észlelték. Az olanzapin expozíciót megelőző határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 4,39 < 5,17$ mmol/l) magasra emelkedése ($\geq 5,17$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

¹⁶ A plazma prolaktinszintek emelkedését a serdülőkorú betegek 47,4%-ánál jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A túlادagolás kapcsán nagyon gyakran (incidencia: $> 10\%$) megfigyelhető tünetek közé tartozik a tachycardia, az agitatio/aggresszivitás, a dysarthria, a különböző extrapyramidális tünetek és a sedatiótól a comáig terjedő csökkent éberségi szint.

A túladagolás egyéb, orvosilag jelentős következményei közé tartozik a delírium, konvulzió, coma, esetleg neuroleptikus malignus szindróma, légzésdepresszió, aspiratio, hypertonia vagy hypotonia, szívritmuszavarok (a túladagolások kevesebb, mint 2%-ánál) és keringés és légzés leállás. Közöltek fatális kimenetelt 450 mg akut túladagolása esetén is, azonban leírtak túlélést megközelítőleg 2 g orális olanzapin akut túladagolását követően is.

Kezelés

Az olanzapin specifikus antidotuma nem ismert. Hánytatás nem javasolt. A túladagolás kezelésének szokásos eljárásai lehetnek indokoltak (gyomormosás, aktív szén alkalmazása). Az aktív szén használata az olanzapin biohasznosulását 50-60%-kal csökkentette.

A tüneti kezelést, valamint a vitális funkciók monitorozását a klinikai tünetek alapján kell végezni, beleértve a hypotonia és a keringésösszeomlás kezelését és a légzés támogatását. Adrenalin, dopamin vagy egyéb β receptor stimuláló sympathomimetikum alkalmazása kerülendő, mivel ronthatják a fennálló hypotoniát. A cardiovascularis rendszer monitorozása szükséges az esetleges ritmuszavarok észlelése érdekében. A szoros orvosi felügyeletet és a monitorozást a beteg felépüléséig kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszicholeptikumok, diazepinek, oxazepinek, tiazepinek és oxepinek, ATC kód N05AH03.

Farmakodinámiás hatások

Az olanzapin antipszichotikus, antimániás és hangulatstabilizáló gyógyszer, amely számos receptorrendszeren keresztül fejti ki széles farmakológiai hatását.

A preklinikai vizsgálatokban az olanzapin a szerotonin ($5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$), a dopamin (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), az M_1M_5 kolinerg muszkarinreceptorok, továbbá az α_1 adrenerg és a H_1 hisztamin receptorokhoz különböző mértékben kötődött ($K_i < 100$ nM). E receptorkötődési profilnak megfelelően állati viselkedési vizsgálatokban $5HT$, dopamin és kolinergantagonista hatásának bizonyult. *In vitro* és *in vivo* tesztekben az $5HT_2$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Az elektrofiziológiai vizsgálatok szerint az olanzapin szelektíven gátolta a mesolimbikus (A10) dopaminerg rendszert, míg csekély hatása volt a striatalis (A9) extrapiramidális rendszer motoros tevékenységére. Az olanzapin kisebb, catalepsiát még nem okozó adagban (mely effektus a motoros mellékhatásokra utalna) alkalmazva csökkentette a kondicionált elkerülési viselkedésválaszt, mely az antipszichotikus aktivitás jelzője. Néhány más antipszichotikus szertől eltérően az olanzapin "anxiolytikus" tesztben növeli a válaszadást.

Egészséges önkénteseknél egyszeri orális 10 mg adaggal végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálat során az olanzapin az $5HT_{2A}$ szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődött, mint a D_2 dopamin receptorokhoz. Ezenfelül, a schizophreniás betegeknél végzett SPECT (egyfotonemissziós számítógépes tomográfia) vizsgálat kimutatta, hogy az olanzapinra reagáló betegeknél a striatalis D_2 dopamin receptorok gátlása kisebb mértékű volt, mint néhány egyéb antipszichotikumra és risperidonra reagáló betegnél, míg a receptorgátlás hasonló volt a klozapinra reagáló betegeknél.

Klinikai hatásosság

Kettő, két placebóval kontrollált vizsgálatban és kettő, három komparátorral kontrollált, összesen több mint 2900, mind pozitív, mind negatív tünetekkel bíró schizophreniás beteget bevonó klinikai vizsgálatban az olanzapinhoz mind a pozitív, mind a negatív tünetek vonatkozásában statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás társult.

Egy multinacionális, kettősvak, összehasonlító vizsgálatban, amelybe schizophreniában, schizoaffectív és rokon természetű betegségekben szenvedő betegeket (n=1481) vontak be, akik

különböző mértékben társuló depresszív tüneteket mutattak (a Montgomery-Asberg depressziós skálán a kiindulási érték 16,6 volt), a prospektív szekunder analízis a hangulati pontszámok statisztikailag szignifikáns ($p=0,001$) javulását igazolta az olanzapin esetében (6,0), összehasonlítva a haloperidollal (3,1).

Bipoláris zavar mániás vagy kevert epizódjában 3 hetes kezelést követően az olanzapin a placebónál és a valproinsav nátriumsójánál (divalproex) hatékonyabbnak bizonyult a mániás tünetek csökkentésében. A mániás és depresszív tünetek mérséklődésének arányát tekintve az olanzapin hatékonysága a 6. és 12. héten hasonló volt a haloperidoléhoz. Lítiummal vagy valproáttal minimum 2 hétig kezelt betegeknél a terápia 10 mg olanzapinnal történő kiegészítése (az olanzapin lítiummal vagy valproáttal történő együttes adagolása) a mániás tüneteket jobban csökkentette, mint a lítium vagy valproát monoterápia a 6. hét után.

Egy 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melyben a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapinkezelés hatására remisszióba került betegeket ezután olanzapin vagy placebo-terápiára randomizálták, az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve. Az olanzapin a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns mértékben előnyösebb volt a mánia vagy a depresszió kiújulását tekintve is.

Egy második, 12 hónapig tartó, kiújulást megelőző vizsgálatban, melybe a bevont mániás epizódban lévő páciensek közül az olanzapin és lítium kombinált kezelés hatására remisszióba került betegeket ezután olanzapin vagy lítium monoterápiára randomizálták, az olanzapin statisztikailag nem volt kevésbé hatásos, mint a lítium a bipoláris epizód visszatérését elsődleges végpontként tekintve (olanzapin 30,0%, lítium 38,3%; $p=0,055$).

Egy 18 hónapig tartó kombinációs terápiás vizsgálatban, melybe olanzapin és egy hangulatstabilizáló készítmény kombinációjával (lítiummal vagy valproáttal) egyensúlyba került, mániás vagy kevert epizódban lévő betegeket vontak be, az olanzapin hosszútávú együttes adása lítiummal vagy valproáttal statisztikailag nem volt szignifikánsan hatásosabb a lítium vagy valproát monoterápiához képest a bipoláris epizód kiújulásának késleltetésében, melyet a tüneti (diagnosztikus) kritériumok szerint határoztak meg.

Gyermekek

Kontrollos hatásossági adatok serdülők körében (13-17 éves korban) rövid távú, schizophreniában (6 hét) és bipoláris zavarhoz társuló mániában (3 hét) végzett vizsgálatokra korlátozódnak, a vizsgálatokba kevesebb, mint 200 serdülőt vontak be. Az olanzapint flexibilis adagolásban alkalmazták, 2,5 mg kezdeti adaggal és napi 20 mg-os adagig terjedően. Az olanzapinkezelés ideje alatt a serdülők súlygyarapodása szignifikáns mértékben nagyobb volt, mint a felnőtteké. Az éhomi teljes koleszterin, LDL-koleszterin, triglicerid és prolaktinszintek változásainak mértéke (lásd 4.4 és 4.8 pont) serdülőknél nagyobb volt, mint a felnőtteknél. Nincsenek kontrollos adatok a terápiás hatás fenntartására vagy a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.4 és 4.8 pont). A hosszú távú biztonságosságra vonatkozó információ elsősorban nyílt, nem kontrollos adatokra korlátozódik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az olanzapin szájbán diszpergálódó tablettá biológiailag egyenértékű az olanzapin filmtablettával, ahhoz hasonló a felszívódás sebessége és mértéke. Az olanzapin szájbán diszpergálódó tablettá az olanzapin filmtabletta alternatívájaként alkalmazható.

Felszívódás

Az olanzapin per os alkalmazást követően jól felszívódik, a plazmacsúcskoncentrációját a bevételt követő 58. órában éri el. Felszívódását az étkezés nem befolyásolja. A teljes per os alkalmazás biohasznosulása az intravénáséhoz képest nem ismeretes.

Eloszlás

A vérplazmában az (kb. 7-1000 ng/ml koncentrációig terjedő) olanzapin mintegy 93%-a fehérjékhez kötődött. Az olanzapin elsősorban albuminhoz és a savanyú α_1 -glikoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

Az olanzapin a májban konjugáció és oxidáció útján metabolizálódik. Fő keringő metabolitja, a 10-N-glukuronid származék, nem jut át a véragy gáton. Metabolitjai, az N-dezmetil- és a 2-hidroximetil származékai, melyek a citokróm-P450-CYP1A2 és P450-CYP2D6 enzimek közreműködésével képződnek, állatkísérletekben szignifikánsan kisebb *in vivo* farmakológiai hatásúak, mint az olanzapin. A farmakológiai hatást nagyrészt az anyavegyület fejt ki.

Elimináció

Per os alkalmazást követően egészséges egyénekben az olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje és clearance értéke a nemtől és az életkortól függően változik.

Egészséges időskorú egyénekben (65 éves kor felett) az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt (51,8 óra, míg a fiatalabbaknál 33,8 óra) és a clearance csökkent (17,5 versus 18,2 l/óra). Az időskorúaknál észlelt farmakokinetikai variabilitás a fiatalabb populáció határértékein belül van. 65 évesnél idősebb 44 schizophreniás beteg esetében az alkalmazott 520 mg/nap adag olanzapin kapcsán megfigyelt nemkívánatos események nem különböztek a fiatalabb populációnál megfigyeltektől.

Nők esetében a per os alkalmazott olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje a férfiakhoz képest kissé hosszabb volt (36,7 versus 32,3 óra) és a clearance csökkent (18,9 versus 27,3 l/óra). Azonban a női betegek esetén (n=467) 520 mg olanzapin szedésekor tapasztalt biztonságossági profil hasonló volt a férfiakéhoz (n=869).

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegekben (kreatinin clearance < 10 ml/perc) egészséges egyénnel összehasonlítva az átlagos eliminációs felezési idők és a készítmény clearance között nem volt szignifikáns különbség (37,7 versus 32,4 óra ill. 21,2 versus 25,0 l/óra). Az izotóppal jelölt olanzapinnak kb. 57%a jelenik meg a vizeletben, főként metabolitok formájában.

Májkárosodás

Egy, a beszűkült májműködés hatását értékelő kisméretű vizsgálatban, amelyben 6, klinikailag jelentős (Childs Pugh A (n = 5) és B (n = 1)) cirrhosisban szenvedő beteg vett részt, azt találták, hogy a májkárosodás csekély hatással van a szájon át alkalmazott olanzapin (egyszeri 2,5 – 7,5 mg dózis) farmakokinetikájára. Egyhe és közepesen súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknel kismértékben növekedett a szisztémás clearance és rövidebb lett az eliminációs felezési idő, a májműködési zavar nélküli betegekhez képest (n = 3). Több dohányzó volt a cirrhosisban szenvedő betegek között (4/6; 67%), mint a májműködési zavar nélküli csoportban (0/3; 0%).

Dohányzás

Nemdohányzó nőknél és férfiaknál az átlagos eliminációs felezési idő hosszabb volt és a clearance csökkent a dohányzókéhoz képest (38,6 versus 30,4 óra, illetve 18,6 versus 27,7 l/óra).

Fiatalokban, férfiakban, illetve dohányzóknál az olanzapin eliminációja gyorsabb az idősebbekhez, a nőkhöz, illetve a nemdohányzókhöz viszonyítva. Az életkor, a nem és a dohányzás azonban az egyéni különbségekhez képest csak csekély mértékben befolyásolja az olanzapin farmakokinetikáját.

Kaukázusi, japán és kínai betegek vizsgálatakor a három populáció között nem találtak különbséget az olanzapin farmakokinetikájában.

Gyermekek

Serdülők (1317 éves korig): Az olanzapin farmakokinetikája hasonló serdülőkben és felnőttekben. A klinikai vizsgálatok során az átlagos olanzapin expozíció kb. 27%-kal magasabb volt serdülőkben. A serdülők és felnőttek közötti demográfiai különbségek közé tartozik, hogy a serdülőknek alacsonyabb

a testsúlya és kevesebben dohányoztak közülük. Ezek a tényezők talán hozzájárulnak a serdülőkben észlelt magasabb átlagos expozícióhoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás (egyszeri adag esetében)

Az orális alkalmazást követő toxicitás jelei rágcsálókban jellemzőek voltak a hatékony neuroleptikumoké: az aktivitás csökkenése, coma, tremor, clonusos görcsök, salivatio és csökkent súlygyarapodás. A median letális dózis kb. 210 mg/ttkg (egerekben) illetve 175 mg/ttkg (patkányokban) volt. Kutyák esetében 100 mg/ttkg egyszeri per os adagot alkalmazva nem fordult elő mortalitás. A klinikai tünetek között sedatio, ataxia, tremor, szapora szív működés, nehézlégzés, miosis és anorexia szerepelt. Majmoknál 100 mg/ttkgig terjedő egyszeri orális adagok kimerültséggel jártak, magasabb dózis esetén tudatzavart figyeltek meg.

Ismételt dózisú toxicitás

Egerekben végzett, 3 hónapig tartó, valamint patkányokban és kutyákban végzett, egy évig tartó vizsgálatok során főként a központi idegrendszer depresszióját, antikolinerg hatást és perifériás haematológiai eltéréseket észleltek. A kísérleti állatoknál a központi idegrendszer depressziójához tolerancia fejlődött ki. Magas dózisoknál a növekedés paraméterei csökkentek. Patkányokban a magasabb prolaktinszint kapcsán reverzibilis ovarium és uterus súlycsökkenést, valamint a vaginális epithelium és az emlőmirigy reverzibilis morfológiai változásait észlelték.

Hematológiai toxicitás

Hematológiai paraméterekre gyakorolt hatás mindegyik fajnál megfigyelhető volt, úgymint a keringő leukocyták dózistól függő csökkenése az egerekben és a keringő leukocyták nem specifikus csökkenése patkányokban; bár csontvelőt károsító cytotoxicitásra nem volt bizonyíték. Kutyáknál, melyeket 8 vagy 10 mg/kg/nap olanzapinnal kezeltek, reverzibilis neutropenia, thrombocytopenia vagy anaemia alakult ki (a teljes olanzapin adag [AUC] 1215-ször nagyobb volt, mint az emberi használat során alkalmazott 12 mg-os dózis esetében). Cytopeniás kutyákban a csontvelő és proliferáló sejtjeivel kapcsolatosan nem voltak mellékhatások.

Reproduktív toxicitás

Az olanzapinnak nem volt teratogén hatása. A sedatio befolyásolta a hím patkányok párosodását. 1,1 mg/ttkg adagolás (a maximális humán adag háromszorosa) befolyásolta az oestrus ciklusát és 3 mg/ttkg (a maximális humán adag kilencszerese) patkányokban érintette a reprodukciós paramétereket. Olanzapinnal kezelt patkányok utódainál a magzati fejlődés lassúbb volt, és az utódok aktivitása átmenetileg csökkent.

Mutagenitás

A teljes körű standard tesztek során, melyek között szerepelt a bakteriális mutációs teszt és *in vitro*, valamint orális *in vivo* emlős tesztek is, az olanzapin nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek.

Karcinogenitás

Az egerekben és patkányokban végzett orális olanzapin vizsgálatok eredményei alapján a készítmény nem carcinogén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Mikrokristályos cellulóz
Karmellóz-kalcium
Szukralóz
Magnéziumsztearát
Vízmentes koloid szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 db és 56 db szájban diszpergálódó tabletta alumínium/alumínium buborékcsoomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/013-014

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10.06.2010

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora
Portugália

APL Swift Services (Malta) Ltd.
HF26 Hal Far Industrial Estate,
Hal Far, Birzebbugia,
BBG 3000, Málta.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) az erre a termékre vonatkozó PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 2,5 mg filmtabletta
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg olanzapin filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Olanzapin Apotex 2,5 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBER ÁLTAL OLVASHATÓ FORMÁTUMÚ ADATOK

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olanzapin Apotex 2,5 mg filmtabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Apotex Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 5 mg filmtabletta
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg olanzapin filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta
56 db filmtabletta
98 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/002-003
EU/1/10/635/015

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Olanzapin Apotex 5 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBER ÁLTAL OLVASHATÓ FORMÁTUMÚ ADATOK

PCSN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olanzapin Apotex 5 mg filmtabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Apotex Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 7,5 mg filmtabletta
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg olanzapin filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta
56 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/004-005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Olanzapin Apotex 7,5 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBER ÁLTAL OLVASHATÓ FORMÁTUMÚ ADATOK

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olanzapin Apotex 7,5 mg filmtabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Apotex Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 10 mg filmtabletta
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg olanzapin filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta
56 db filmtabletta
98 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/006-007
EU/1/10/635/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Olanzapin Apotex 10 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBER ÁLTAL OLVASHATÓ FORMÁTUMÚ ADATOK

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olanzapin Apotex 10 mg filmtabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Apotex Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 5 mg szájbán diszpergálódó tabletta
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg olanzapin tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db szájbán diszpergálódó tabletta
56 db szájbán diszpergálódó tabletta
98 db szájbán diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!
Helyezze a tablettát a szájába, ahol a nyelv alatt gyorsan feloldódik, és így könnyen le tudja nyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/008-009
EU/1/10/635/017

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Olanzapin Apotex 5 mg szájban diszpergálódó tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBER ÁLTAL OLVASHATÓ FORMÁTUMÚ ADATOK

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olanzapin Apotex 5 mg szájban diszpergálódó tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Apotex Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 10 mg szájbán diszpergálódó tabletta
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg olanzapin tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db szájbán diszpergálódó tabletta
56 db szájbán diszpergálódó tabletta
98 db szájbán diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!
Helyezze a tablettát a szájába, ahol a nyelv alatt gyorsan feloldódik, és így könnyen le tudja nyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/010-011
EU/1/10/635/018

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Olanzapin Apotex 10 mg szájbán diszpergálódó tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBER ÁLTAL OLVASHATÓ FORMÁTUMÚ ADATOK

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olanzapin Apotex 10 mg szájban diszpergálódó tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Apotex Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 15 mg szájbán diszpergálódó tabletta
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg olanzapin tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db szájbán diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Helyezze a tablettát a szájába, ahol a nyálában gyorsan feloldódik, és így könnyen le tudja nyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Olanzapin Apotex 15 mg szájban diszpergálódó tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ –EMBER ÁLTAL OLVASHATÓ FORMÁTUMÚ ADATOK

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olanzapin Apotex 15 mg szájban diszpergálódó tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Apotex Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Olanzapin Apotex 20 mg szájban diszpergálódó tabletta
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg olanzapin tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db szájban diszpergálódó tabletta
56 db szájban diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Helyezze a tablettát a szájába, ahol a nyálában gyorsan feloldódik, és így könnyen le tudja nyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/635/013-014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Olanzapin Apotex 20 mg szájban diszpergálódó tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBER ÁLTAL OLVASHATÓ FORMÁTUMÚ ADATOK

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olanzapin Apotex 20 mg szájban diszpergálódó tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Apotex Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Olanzapin Apotex 2,5 mg filmtabletta
Olanzapin Apotex 5 mg filmtabletta
Olanzapin Apotex 7,5 mg filmtabletta
Olanzapin Apotex 10 mg filmtabletta

olanzapin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Olanzapin Apotex és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Olanzapin Apotex alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Olanzapin Apotexet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Olanzapin Apotexet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Olanzapin Apotex és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Olanzapin Apotex olanzapin hatóanyagot tartalmaz. Az Olanzapin Apotex az ún. antipszichotikumok csoportjához tartozik, és a következő állapotok kezelésére használatos:

- Skizofrénia, melynek tünetei közé tartozik olyan dolgok hallása, látása, vagy érzékelése, melyek nem valódiak, tévhit, szokatlan gyanakvás és zárkózottá válás. Az ebben a betegségben szenvedő betegek lehetnek nyomott hangulatúak, feszültek vagy nyugtalanok.
- Közepes fokú, illetve súlyos mániás epizód kezelésére is alkalmazható, melynek tünetei: izgatottság vagy szélsőséges jókedv

Kimutatták, hogy az Olanzapin Apotex megelőzi a fenti tünetek visszatérését azoknál a bipoláris zavarban szenvedő betegeknél, akik a mániás epizód során reagáltak az olanzapin-kezelésre.

2. Tudnivalók az Olanzapin Apotex alkalmazása előtt

Ne szedje az Olanzapin Apotexet

- ha allergiás (túlérzékeny) az olanzapinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire. Az allergiás reakció tünete lehet bőrkiütés, viszketés, arc vagy ajakduzzadás vagy légzési nehézség. Értesítse kezelőorvosát, ha ilyet tapasztalt.
- ha Önél korábban a zöldhályog bizonyos formáját (emelkedett szemnyomást) állapították meg.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Olanzapin Apotex szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Az Olanzapin Apotex használata demenciában (szellemi hanyatlásban) szenvedő idős betegek esetében nem ajánlott, mert súlyos mellékhatásokhoz vezethet.
- Az ilyen típusú gyógyszerek elsősorban az arc vagy a nyelv izmainak szokatlan mozgását okozhatják. Ha az Olanzapin Apotexkezelés elkezdését követően ilyet észlel, értesítse kezelőorvosát.
- Az ilyen készítmények nagyon ritkán okozhatnak lázat, szaporább légzést, verejtékezést, izommerevséget és álmodást. Ha ezeket a tüneteket észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- Olanzapin Apotex-t alkalmazó betegeknél tapasztaltak testtömeg-gyarapodást. Önnek és kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell az Ön testtömegét. Szükség esetén fontolja meg, hogy dietetikushoz fordul vagy diétát tart.
- Olanzapin Apotex-t alkalmazó betegeknél tapasztaltak magas vércukorszintet és magas vérzsírszinteket (triglicerid és koleszterin). Kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön vércukorszintjét és bizonyos vérzsírjainak szintjét a Olanzapin Apotex alkalmazásának elkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen.
- Közölje kezelőorvosával, ha az Ön vagy valamelyik családtagja kórtörténetében vérrögök kialakulása szerepel, mivel az ilyen típusú gyógyszereket kapcsolatba hozzák vérrögök kialakulásával.

Amennyiben az alábbi betegségek valamelyikében szenved, értesítse kezelőorvosát, mielőlt lehetséges:

- Agyi érkatasztrófa vagy átmeneti agyi keringési zavar (agyi keringési zavar átmeneti tünetei)
- Parkinson-kór
- Prosztata megbetegedés
- A bélmozgások leállása (paralitikus ileusz)
- Máj vagy vesebetegség
- Vérbélrendellenességek
- Szívbetegség
- Cukorbetegség
- Görcsrohamok
- Ha tudja, hogy egy elhúzódó súlyos hasmenés és hányás vagy vízhajtók használata következtében sóhiány alakulhat ki Önnél

Ha Ön demenciában szenved, Ön vagy gondviselője/rokona közölje kezelőorvosával, ha korábban volt már szélütése vagy átmeneti agyi keringési zavara.

Ha Ön 65 évesnél idősebb, kezelőorvosa elővigyázatosságból figyelemmel kísérheti vérnyomását.

Gyermekek és serdülők

Az Olanzapin Apotex alkalmazása nem javasolt 18 éves kor alatti betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és az Olanzapin Apotex

Az Olanzapin Apotexkezelés ideje alatt egyéb gyógyszert csak akkor szedjen, ha kezelőorvosa azt mondja, hogy szedheti őket. Általános lehet, ha az Olanzapin Apotexet depresszió elleni gyógyszerekkel, illetve szorongásoldókkal vagy altatókkal együtt alkalmazza.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen tudassa kezelőorvosával, ha az alábbiakat szedi:

- Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszerek
- karbamazepint (epilepszia elleni készítmény és hangulatstabilizáló) fluvoxamint (depresszió elleni készítmény) vagy ciprofloxacint (antibiotikum) szed - szükség lehet az Olanzapin Apotex adagjának megváltoztatására
-

Az Olanzapin Apotex egyidejű bevétele alkohollal

Az Olanzapin Apotexkezelés ideje alatt ne igyon alkoholt, mert az Olanzapin Apotex és az alkohol együttesen álmosságot okozhat.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Szoptatás ideje alatt nem szedheti ezt a gyógyszert, mivel kis mennyiségű Olanzapin Apotex átkerülhet az anyatejbe.

A következő tünetek jelentkezhetnek olyan újszülött csecsemőknél, akiknek édesanyja Olanzapin Apotex –t szedett a harmadik trimeszterben (a terhesség utolsó három hónapjában): remegés, izommerevség és/vagy izomgyengeség, álmosság, izgatottság, légzési problémák és táplálási zavarok. Ha az Ön újszülött gyermekénél ezen tünetek bármelyike előfordul, tájékoztassa kezelőorvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Olanzapin Apotex szedésekor felléphet álmosság. Ha álmosságot észlel, ne vezessen autót és ne kezeljen veszélyes gépeket. Értesítse kezelőorvosát.

Az Olanzapin Apotex laktózt tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Olanzapin Apotexet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy hány Olanzapin Apotex tablettát szedjen, és mennyi ideig folytassa a kezelést. Az Olanzapin Apotex adagja 5 mg-20 mg naponta. Beszéljen kezelőorvosával, ha a tünetei visszatérnek, de ne hagyja abba az Olanzapin Apotex szedését, hacsak ezt kezelőorvosa nem tanácsolja.

Naponta egyszer, kezelőorvosa útmutatása szerint vegye be az Olanzapin Apotex tablettát. Próbálja meg mindig ugyanabban a napszakban bevenni a tablettáit. Étkezés nem befolyásolja a gyógyszer bevitelt. Az Olanzapin Apotex filmbevonotú tablettá szájon keresztül alkalmazandó. Az Olanzapin Apotex tablettát kevés vízzel, egészben nyelje le.

Ha az előírtnál több Olanzapin Apotexet vett be

Azok a betegek, akik az előírtnál több Olanzapin Apotexet vettek be, a következő tüneteket tapasztalták: szapora szívverés, izgatottság/agresszió, beszédzavar, szokatlan mozgások (különösen az arcon vagy a nyelvben) és tudatzavar. Egyéb tünetek lehetnek: heveny zavartság, görcsrohamok (epilepszia), kóma, valamint a következő tünetek kombinációja: láz, szapora légzés, verejtékezés, izommerevség és/avagy izomgyengeség vagy álmosság, lassúbb szívverés, félrenyelés, magas, ill. alacsony vérnyomás, szívritmuszavar. Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a kórházat, ha a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja. Mutassa meg az kezelőorvosnak gyógyszer dobozát.

Ha elfelejtette bevenni az Olanzapin Apotexet

Vegye be a következő tablettát, mielőtt eszébe jut. Ne vegyen be kétszeres adagot ugyanazon a napon.

Ha idő előtt abbahagyja az Olanzapin Apotex szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, ha már jobban érzi magát. Fontos, hogy mindaddig folytassa az Olanzapin Apotex szedését, amíg azt kezelőorvosa javasolja.

Ha hirtelen abbahagyja az Olanzapin Apotex szedését, előfordulhat verejtékezés, álmatlanság, remegés, nyugtalanság vagy hányinger és hányás. Kezelőorvosa javasolhatja az adagok fokozatos csökkentését a kezelés befejezése előtt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat tapasztalja:

- szokatlan mozgások (gyakori mellékhatás, 10-ből legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet), különösen az arcon és a nyelv izmainál;
- vérrögök a vénákban (nem gyakori mellékhatás, 100-ból legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet), különösen az alsó végtagokban (a tünetek közé tartozik az alsó végtag duzzanata, fájdalom és pirossága), melyek a vérereken át eljuthatnak a tüdőbe, mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okozva. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához;
- láz, szapora légzés, verejtékezés, izommerevség és aluszékonyság ill. álmoság együttes jelentkezése (ennek a mellékhatásnak a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből egynél több betegnél jelentkezhetnek) közé tartozik: a súlygyarapodás, az álmoság és a prolaktinszintek emelkedése a vérben. A kezelés korai szakaszában előfordulhat szédülés vagy ájulás (lassú szívveréssel), különösen fekvő vagy ülő helyzetből történő felálláskor. Ez többnyire magától elmúlik, amennyiben nem, értesítse kezelőorvosát.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek) közé tartozik: bizonyos vérsejtek, keringő zsírok szintjének változásai, továbbá a kezelés korai szakaszában a májenzimszintek átmeneti emelkedése, a cukorszint növekedése a vérben és a vizeletben, a húgysav- és a kreatinin-foszfokinázszint emelkedése a vérben, az éhségérzés fokozódása, szédülés, nyugtalanság, remegés, szokatlan mozgások (diszkinéziák), székrekedés, szájszárazság, kiütés, erőtlenség, nagyfokú fáradtság, vízvisszatartás, mely a kezek, bokák vagy a lábfejek duzzanatához vezet, láz, ízületi fájdalom és szexuális zavarok, mint például a nemi vágy csökkenése férfiaknál és nőknél vagy merevedési zavar férfiaknál.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet) közé tartozik: túlérzékenységi reakció (pl. ajak- és torokduzzanat, viszketés, kiütés); cukorbetegség vagy annak rosszabbodása, ami esetenként ketoacidózissal (ketontestek jelentek meg a vérben és a vizeletben) vagy kómával járt; görcsrohamok, általában a kórelőzményben is szereplő görcsrohamokkal (epilepsziával); izommerevség vagy görcsök (beleértve a szemmozgásokét is); nyugtalan láb szindróma, beszédzavarok; dadogás; lassú szívverés, fényérzékenység, orrvérzés; hasi feszülés; fokozott nyáelválasztás; emlékezetvesztés, vagy feledékenység, vizelet inkontinencia (vizeletvisszatartási képtelenség), vizeleti képtelenség, hajhullás, a menstruációs ciklusok hiánya vagy rövidülése, és az emlőkkel kapcsolatos eltérés férfiaknál és nőknél, mint például a kóros tejelválasztás vagy kóros megnövekedés.

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek) közé tartozik: a normál testhőmérséklet csökkenése szívritmuszavar, tisztázatlan eredetű, hirtelen halál, hasnyálmirigygyulladás, mely súlyos hasi fájdalmat, lázat és hányingert okoz, májbetegség a bőr és a szemfehére sárgaságának formájában, izombetegség, tisztázatlan fájdalmak formájában, és a hámvessző tartós és/vagy fájdalmas merevedése.

A rendkívül ritka mellékhatások közé tartoznak az olyan súlyos allergiás reakciók, mint az eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma). A DRESS-szindróma kezdetben influenzaszerű tüneteket mutat az arcon jelentkező, majd továbbterjedő kiütésekkel, lázzal, megduzzadt nyirokcsomókkal, a vérvizsgálatokon kimutatott, megemelkedett májenzimszintekkel, valamint az egyik fehérvérsejttípus elszaporodásával (eozinofília).

Demenciában szenvedő idős betegeknél olanzapin szedésekor felléphet agyi érkatasztrófa, tüdőgyulladás, vizelettartási nehézség, elesés, nagyfokú fáradtság, látási érzékszálódások, testhőmérséklet emelkedés, bőrpír és járászavar. Néhány halálos kimenetű esetet is jelentettek ebben az adott betegcsoportban.

Az Olanzapin Apotexkezelés ronthatja a Parkinsonkór tüneteit.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Olanzapin Apotexet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buborékcsomagoláson – a Felhasználható/EXP felirat után – feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Olanzapin Apotex

A készítmény hatóanyaga az olanzapin.

- Minden Olanzapin Apotex 2,5 mg filmtabletta 2,5 mg olanzapint tartalmaz.
- Minden Olanzapin Apotex 5 mg filmtabletta 5 mg olanzapint tartalmaz.
- Minden Olanzapin Apotex 7,5 mg filmtabletta 7,5 mg olanzapint tartalmaz.
- Minden Olanzapin Apotex 10 mg filmtabletta 10 mg olanzapint tartalmaz.

Egyéb összetevők: (tabletta mag) laktózzmonohidrát, mikrokristályos cellulóz, kukoricakeményítő, magnéziumsztearát, (tabletta bevonat) hipromellóz, hidroxipropilcellulóz, makrogol 8000, titánoxid (E171).

Milyen az Olanzapin Apotex külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- Az Olanzapin Apotex 2,5 mg kerek, fehér, mindkét oldalán domború, filmbevonattal ellátott tablettát, az egyik oldalán 'APO', a másik oldalán '2,5', felette 'OLA' jelzéssel ellátva.
- Az Olanzapin Apotex 5 mg kerek, fehér, mindkét oldalán domború, filmbevonattal ellátott tablettát, az egyik oldalán 'APO', a másik oldalán '5', felette 'OLA' jelzéssel ellátva.
- Az Olanzapin Apotex 7,5 mg kerek, fehér, mindkét oldalán domború, filmbevonattal ellátott tablettát, az egyik oldalán 'APO', a másik oldalán '7,5', felette 'OLA' jelzéssel ellátva.
- Az Olanzapin Apotex 10 mg kerek, fehér, mindkét oldalán domború, filmbevonattal ellátott tablettát, az egyik oldalán 'APO', a másik oldalán '10', felette 'OLA' jelzéssel ellátva.
- Az Olanzapin Apotex 2,5 mg filmtabletta 28 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.
- Az Olanzapin Apotex 7,5 mg filmtabletta 28 db vagy 56 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.
- Az Olanzapin Apotex 5 mg és 10 mg filmtabletta 28 db, 56 db vagy 98 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

Gyártó

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora
Portugália

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

NV Apotex SA
Tél/Tel: (32) 475.35.40

България

Apotex Europe B.V.
тел. (31) 35. 542.99. 33

Česká republika

Aurovitas, spol. s r.o. Tel: (420) 234.705.721

Danmark

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Luxembourg/Luxemburg

NV Apotex SA
Tél/Tel: (32) 475.35.40

Magyarország

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Malta

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Nederland

Apotex Nederland B.V.
Tel: (31) 71. 52.43.100

Deutschland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Eesti

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ελλάδα

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

España

Aurovitas Spain, S.A.U.Tel: (34)
91.630.86.45

France

NV Apotex SA
Tél: (32) 475.35.40

Hrvatska

Apotex Europe B.V..
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ireland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ísland

Apotex Europe B.V.
Sími: (31) 35. 542.99. 33

Italia

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Κύπρος

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

Latvija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Lietuva

Apotex Europe B.V.
Tel. (31) 35. 542.99. 33

Norge

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Österreich

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.Tel:
(048) 22.311.20.00

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

România

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenská republika

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Suomi/Finland

Apotex Europe B.V.
Puh/Tel: (31) 35. 542.99. 33

Sverige

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

United Kingdom

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Olanzapin Apotex 5 mg szájban diszpergálódó tabletta
Olanzapin Apotex 10 mg szájban diszpergálódó tabletta
Olanzapin Apotex 15 mg szájban diszpergálódó tabletta
Olanzapin Apotex 20 mg szájban diszpergálódó tabletta

olanzapin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Olanzapin Apotex és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Olanzapin Apotex alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Olanzapin Apotexet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Olanzapin Apotexet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Olanzapin Apotex és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Olanzapin Apotex olanzapin hatóanyagot tartalmaz. Az Olanzapin Apotex az ún. antipszichotikumok csoportjához tartozik, és a következő állapotok kezelésére használják:

- Skizofrénia, melynek tünetei közé tartozik olyan dolgok hallása, látása, vagy érzékelése, melyek nem valódiak, tévhit, szokatlan gyanakvás és zárkózottá válás. Az ebben a betegségben szenvedő betegek lehetnek nyomott hangulatúak, feszültek vagy nyugtalanok.
- Közepes fokú, illetve súlyos mániás epizód kezelésére is alkalmazható, melynek tünetei: izgatottság vagy szélsőséges jókedv

Az Olanzapin Apotexről kimutatták, hogy megelőzi az előbbi tünetek további előfordulását bipoláris zavarban szenvedő betegeknél, akiknél a mániás epizód reagált az olanzapin kezelésre.

2. Tudnivalók az Olanzapin Apotex alkalmazása előtt

Ne szedje az Olanzapin Apotexet

- ha allergiás (túlérzékeny) az olanzapinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire. Az allergiás reakció tünete lehet bőrkiütés, viszketés, arc vagy ajakduzzadás és légzési nehézség. Értesítse kezelőorvosát, ha ilyet tapasztalt.
- ha Önél korábban a zöldhályog bizonyos formáját (emelkedett szemnyomást) állapították meg.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Olanzapin Apotex szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Az Olanzapin Apotex használata demenciában (szellemi hanyatlásban) szenvedő idős betegek esetében nem ajánlott, mert súlyos mellékhatásokhoz vezethet.
- Az ilyen típusú gyógyszerek elsősorban az arc vagy a nyelv izmainak szokatlan mozgását okozhatják. Ha az Olanzapin Apotexkezelés elkezdését követően ilyet észlel, értesítse kezelőorvosát.
- Az ilyen készítmények nagyon ritkán okozhatnak lázat, szaporább légzést, verejtékezést, izommerevséget és álmodást. Ha ezeket a tüneteket észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- Olanzapin Apotex-t alkalmazó betegeknél tapasztaltak testtömeg-gyarapodást. Önnek és kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell az Ön testtömegét. Szükség esetén fontolja meg, hogy dietetikushoz fordul vagy diétát tart.
- Olanzapin Apotex-t alkalmazó betegeknél tapasztaltak magas vércukorszintet és magas vérzsírszinteket (triglicerid és koleszterin). Kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön vércukorszintjét és bizonyos vérzsírjainak szintjét a Olanzapin Apotex alkalmazásának elkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen.
- Közölje kezelőorvosával, ha az Ön vagy valamelyik családtagja kórtörténetében vérrögök kialakulása szerepel, mivel az ilyen típusú gyógyszereket kapcsolatba hozzák vérrögök kialakulásával.

Amennyiben az alábbi betegségek valamelyikében szenved, értesítse kezelőorvosát, mielőlt lehetséges:

- Agyi érkatasztrófa vagy átmeneti agyi keringési zavar (agyi keringési zavar átmeneti tünetei)
- Parkinson-kór
- Prosztata megbetegedés
- A bélmozgások leállása (paralitikus ileusz)
- Máj- vagy vesebetegség
- Vérbep rendellenességek
- Szívbetegség
- Cukorbetegség
- Görcsrohamok
- Ha tudja, hogy egy elhúzódó súlyos hasmenés és hányás vagy vízajtók használata következtében sóhiány alakulhat ki Önnél

Ha Ön demenciában szenved, Ön vagy gondviselője/rokona közölje kezelőorvosával, ha korábban volt már szélütése vagy átmeneti agyi keringési zavara.

Ha Ön 65 évesnél idősebb, kezelőorvosa elővigyázatosságból figyelemmel kísérheti vérnyomását.

Gyermekek és serdülők

Az Olanzapin Apotex alkalmazása nem javasolt 18 éves kor alatti betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és az Olanzapin Apotex

Az Olanzapin Apotexkezelés ideje alatt egyéb gyógyszert csak akkor szedjen, ha kezelőorvosa azt mondja, hogy szedheti őket. Általános lehet, ha az Olanzapin Apotexet depresszió elleni gyógyszerekkel, illetve szorongásoldókkal vagy altatókkal együtt alkalmazza.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen tudassa kezelőorvosával, ha az alábbiakat szedi:

- Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszerek
- karbamazepint (epilepszia elleni készítmény és hangulatstabilizáló) fluvoxamint (depresszió elleni készítmény) vagy ciprofloxacint (antibiotikum) szed - szükség lehet a Olanzapin Apotex adagjának megváltoztatására

Az Olanzapin Apotex egyidejű bevétele alkohollal

Az Olanzapin Apotexkezelés ideje alatt ne igyon alkoholt, mert az Olanzapin Apotex és az alkohol együttesen álmosságot okozhat.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen.

Szoptatás ideje alatt nem szedheti ezt a gyógyszert, mivel kis mennyiségű Olanzapin Apotex átkerülhet az anyatejbe.

A következő tünetek jelentkezhetnek olyan újszülött csecsemőknél, akiknek édesanyja Olanzapin Apotex –t szedett a harmadik trimeszterben (a terhesség utolsó három hónapjában): remegés, izommerevség és/vagy izomgyengeség, álmosság, izgatottság, légzési problémák és táplálási zavarok. Ha az Ön újszülött gyermekénél ezen tünetek bármelyike előfordul, tájékoztassa kezelőorvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Olanzapin Apotex szedésekor felléphet álmosság. Ha álmosságot észlel, ne vezessen autót és ne kezeljen veszélyes gépeket. Értesítse kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni az Olanzapin Apotexet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy hány Olanzapin Apotex tablettát szedjen, és mennyi ideig folytassa a kezelést. Az Olanzapin Apotex adagja 5 mg-20 mg naponta. Beszéljen kezelőorvosával, ha a tünetei visszatérnek, de ne hagyja abba az Olanzapin Apotex szedését, hacsak ezt kezelőorvosa nem tanácsolja.

Naponta egyszer, kezelőorvosa útmutatása szerint vegye be az Olanzapin Apotex tablettát. Próbálja meg mindig ugyanabban a napszakban bevenni a tablettáit. Étkezés nem befolyásolja a gyógyszer bevitelt.

Az Olanzapin Apotex szájon diszpergálódó tablettá szájon keresztül alkalmazandó.

Az Olanzapin Apotex tablettá könnyen törik, ezért óvatosan bánjon vele. Ne nyúljon a tablettához nedves kézzel, mert a tablettá széteshet.

A tablettát egy egész pohár vízbe, narancs- vagy almalébe, tejbe vagy kávéba is helyezheti, amit ezután kevergetnie kell. Bizonyos italfajták esetében a keverék színe megváltozhat és zavarossá válhat. Feloldás után azonnal igya meg.

Ha az előírtnál több Olanzapin Apotexet vett be

Azok a betegek, akik az előírtnál több Olanzapin Apotexet vettek be, a következő tüneteket tapasztalták: szapora szívverés, izgatottság/agresszió, beszédzavar, szokatlan mozgások (különösen az arcon vagy a nyelvben) és tudatzavar. Egyéb tünetek lehetnek: heveny zavartság, görcsrohamok (epilepszia), kóma, valamint a következő tünetek kombinációja: láz, szapora légzés, verejtékezés, izommerevség és aluszékonyság vagy álmosság, lassúbb szívverés, félrenyelés, magas, ill. alacsony vérnyomás, szívritmuszavar. Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a kórházat, ha a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja. Mutassa meg az kezelőorvosnak gyógyszere dobozát.

Ha elfelejtette bevenni az Olanzapin Apotexet

Vegye be a következő tablettát, mihelyt eszébe jut. Ne vegyen be kétszeres adagot ugyanazon a napon.

Ha idő előtt abbahagyja az Olanzapin Apotex szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, ha már jobban érzi magát. Fontos, hogy mindaddig folytassa az Olanzapin Apotex szedését, amíg azt kezelőorvosa javasolja.

Ha hirtelen abbahagyja az Olanzapin Apotex szedését, előfordulhat verejtékezés, álmatlanság, remegés, nyugtalanság vagy hányinger és hányás. Kezelőorvosa javasolhatja az adagok fokozatos csökkentését a kezelés befejezése előtt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat tapasztalja:

- szokatlan mozgások (gyakori mellékhatás, 10-ből legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet), különösen az arcon és a nyelv izmainál;
- vérrögök a vénákban (nem gyakori mellékhatás, 100-ból legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet), különösen az alsó végtagokban (a tünetek közé tartozik az alsó végtag duzzanata, fájdalom és pirossága), melyek a vérereken át eljuthatnak a tüdőbe, mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okozva. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához;
- láz, szapora légzés, verejtékezés, izommerevség és aluszékonyság ill. álmoság együttes jelentkezése (ennek a mellékhatásnak a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből egynél több betegnél jelentkezhetnek) közé tartozik: a súlygyarapodás, az álmoság és a prolaktinszintek emelkedése a vérben. A kezelés korai szakaszában előfordulhat szédülés vagy ájulás (lassú szívveréssel), különösen fekvő vagy ülő helyzetből történő felálláskor. Ez többnyire magától elmúlik, amennyiben nem, értesítse kezelőorvosát.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek) közé tartozik: bizonyos vérsejtek, keringő zsírok szintjének változása, továbbá a kezelés korai szakaszában a májenzimszintek átmeneti emelkedése, a cukorszint növekedése a vérben és a vizeletben, a húgysav- és a kreatinin-foszfokinázszint emelkedése a vérben, az éhségérzés fokozódása, szédülés, nyugtalanság, remegés, szokatlan mozgások (diszkinéziák), székrekedés, szájszárazság, kiütés, erőtlenység, nagyfokú fáradtság, vízviisszatartás, mely a kezek, bokák vagy a lábfejek duzzanatához vezet, láz, ízületi fájdalom és szexuális zavarok, mint például a nemi vágy csökkenése férfiaknál és nőknél vagy merevedési zavar férfiaknál.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet) közé tartozik: túlérzékenységi reakció (pl. ajak- és torokduzzanat, viszketés, kiütés); cukorbetegség vagy annak rosszabbodása, ami esetenként ketoacidózissal (ketontestek jelentek meg a vérben és a vizeletben) vagy kómával járt; görcsrohamok, általában a kórelőzményben is szereplő görcsrohamokkal (epilepsziával); izommerevség vagy görcsök (beleértve a szemmozgásokét is); nyugtalan láb szindróma, beszédzavarok, dadogás; lassú szívverés, fényérzékenység, orrvérzés; hasi feszülés; fokozott nyálélválasztás; emlékezetvesztés, vagy feledékenység, vizelet inkontinencia (vizeletviisszatartási képtelenség); vizeleti képtelenség, hajhullás, a menstruációs ciklusok hiánya vagy rövidülése, és az emlőkre kapcsolatos eltérés férfiaknál és nőknél, mint például a kóros tejelválasztás vagy kóros megnövekedés.

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek) közé tartozik: a normál testhőmérséklet csökkenése, szívritmuszavar, tisztázatlan eredetű, hirtelen halál, hasnyálmirigygyulladás, mely súlyos hasi fájdalmat, lázat és hányingert okoz, májbetegség a bőr és a szemfehére sárgaságának formájában, izombetegség, tisztázatlan fájdalmak formájában, és a hímvesztő tartós és/vagy fájdalmas merevedése.

A rendkívül ritka mellékhatások közé tartoznak az olyan súlyos allergiás reakciók, mint az eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma). A DRESS-szindróma kezdetben influenzaszerű tüneteket mutat az arcon jelentkező, majd továbbterjedő kiütésekkel, lázzal, megduzzadt nyirokcsomókkal, a vérvizsgálatokon kimutatott, megemelkedett májenzimsszintekkel, valamint az egyik fehérvérsejttípus elszaporodásával (eozinofília).

Demenciában szenvedő idős betegeknél olanzapin szedésekor felléphet agyi érkatasztrófa, tüdőgyulladás, vizelettartási nehézség, esés, nagyfokú fáradtság, látási érzékszálódások, testhőmérséklet emelkedés, bőrpír és járászavar. Néhány halálos kimenetű esetet is jelentettek ebben az adott betegcsoportban.

Az Olanzapin Apotexkezelés ronthatja a Parkinsonkór tüneteit.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Olanzapin Apotexet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buborékcsoomagoláson a Felhasználható/EXP felirat után feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Olanzapin Apotex

A készítmény hatóanyaga az olanzapin.

- Minden Olanzapin Apotex 5 mg szájbán diszpergálódó tabletta 5 mg olanzapint tartalmaz.
- Minden Olanzapin Apotex 10 mg szájbán diszpergálódó tabletta 10 mg olanzapint tartalmaz.
- Minden Olanzapin Apotex 15 mg szájbán diszpergálódó tabletta 15 mg olanzapint tartalmaz.
- Minden Olanzapin Apotex 20 mg szájbán diszpergálódó tabletta 20 mg olanzapint tartalmaz.

Egyéb összetevők: mannit (E421), mikrokristályos cellulóz, karmellóz-kalcium, szukralóz, magnéziumsztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid.

Milyen az Olanzapin Apotex külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Szakkefejezéssel szájbán diszpergálódó tablettának hívjuk az olyan típusú tablettákat, amelyek közvetlenül a szájbán oldódva könnyítik a lenyelést.

- Az Olanzapin Apotex 5 mg szájbán diszpergálódó tabletta kerek, sárga, lapos, sugaras szélű, az egyik oldalán 'APO' a másik oldalán '5', felette 'OL' jelzéssel ellátva.
- Az Olanzapin Apotex 10 mg szájbán diszpergálódó tabletta kerek, sárga, lapos, sugaras szélű, az egyik oldalán 'APO' a másik oldalán '10', felette 'OL' jelzéssel ellátva.
- Az Olanzapin Apotex 15 mg szájbán diszpergálódó tabletta, kerek, sárga, lapos, sugaras szélű, az egyik oldalán 'APO' a másik oldalán '15', felette "OL" jelzéssel ellátva.

- Az Olanzapin Apotex 20 mg szájban diszpergálódó tabletta, kerek, sárga, lapos, sugaras szélű, az egyik oldalán “APO” a másik oldalán ’20’, felette ’OL’ jelzéssel ellátva.
- Az Olanzapin Apotex 5 mg és 10 mg szájban diszpergálódó tabletta 28 db, 56 db vagy 98 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.
- Az Olanzapin Apotex 20 mg szájban diszpergálódó tabletta 28 db avgy 56 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.
- Az Olanzapin Apotex 15 mg szájban diszpergálódó tabletta 28 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Hollandia

Gyártó

APL Swift Services (Malta) Ltd.
HF26 Hal Far Industrial Estate,
Hal Far, Birzebbugia,
BBG 3000, Málta.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

България

Apotex Europe B.V.
тел. (31) 35. 542.99. 33

Česká republika

Aurovitas, spol. s r.o.Tel: (420) 234.705.721

Danmark

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Deutschland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Eesti

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ελλάδα

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: (34) 91.630.86.45

Luxembourg/Luxemburg

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

Magyarország

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Malta

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Nederland

Apotex Nederland B.V.
Tel: (31) 71. 52.43.100

Norge

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Österreich

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
Tel: (048) 22.311.20.00

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

France

NV Apotex SA
Tél: (32) 475.35.40

Hrvatska

Apotex Europe B.V..
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ireland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ísland

Apotex Europe B.V.
Sími: (31) 35. 542.99. 33

Italia

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Κύπρος

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

Latvija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Lietuva

Apotex Europe B.V.
Tel. (31) 35. 542.99. 33

România

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenská republika

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Suomi/Finland

Apotex Europe B.V.
Puh/Tel: (31) 35. 542.99. 33

Sverige

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

United Kingdom

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.