

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 2,5 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĒTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg olanzapino (*olanzapinum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: Kiekvienoje tabletėje yra 0,23 mg aspartamo. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Geltona, apvali, plokščia, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „A“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusieji

Olanzapino skiriama šizofrenijai gydyti.

Olanzapinas veiksmingas palaikomajam gydymui, pagerėjus klinikinei būklei tiems pacientams, kuriems pradinis gydymas buvo efektyvus.

Olanzapino skiriama vidutinio sunkumo ir sunkių manijos epizodų gydymui.

Pacientams, kuriems manijos epizodų gydymas olanzapinu buvo sėkmingas, olanzapinas vartojamas bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktikai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusiesiems

Šizofrenija. Rekomenduojama pradinė olanzapino dozė yra 10 mg per parą.

Manijos epizodas. Pradinė olanzapino dozė – 15 mg vieną kartą per parą gydant tik juo ir 10 mg per parą skiriant kombinuotą gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktika. Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg per parą. Pacientams, kurių manijos epizodas yra gydomas olanzapinu, bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktinis gydymas tesiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia testi (jei reikia koregavus dozę) kartu su papildomu nuotaikos simptomų gydymu, atsižvelgiant į kliniką.

Šizofrenijos, manijos epizodo gydymo ir bipolinio sutrikimo pasikartojimų profilaktikos metu paros dozė gali būti palaipsniui koreguojama pagal ligonio klinikinę būklę i nuo 5 mg iki 20 mg per parą ribose. Didinti dozē iki didesnės nei rekomenduojama pradinė patariama tik kruopščiai kartotinai įvertinus klinikinę ligonio būklę ir paprastai turi būti atliekamas ne trumpesniais kaip 24 valandų intervalais. Olanzapiną galima skirti nepriklausomai nuo valgio, kadangi maistas neveikia jo absorbcijos. Nutraukti gydymą olanzapinu reikia palaipsniui mažinant dozę.

Specialiųjų populiacijų pacientams

Senyvi žmonės

Senyvo amžiaus pacientams mažesnė pradinė dozė (5 mg per parą) paprastai nerekomenduojama, tačiau, atsižvelgiant į tam tikrus klinikinius faktorius, ją kartais tenka skirti 65 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

Šiemis pacientams rekomenduojama skirti mažesnę (5 mg) pradinę dozę. Esant vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumui (cirozė, A ar B Child-Pugh klasė), reikia skirti 5 mg pradinę dozę, kurią galima didinti labai atsargiai.

Rūkantys pacientai

Nerūkantiems pacientams pradinės dozės ir dozių intervalų nereikia keisti. Rūkymas gali skatinti olanzapino metabolizmą. Rekomenduojama stebeti klinikinę būklę ir, prieikus, apsvarstyti olanzapino dozės didinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

-
Kai yra daugiau nei vienas veiksnys, galintis lėtinti metabolizmą (moteriška lytis, senyvas amžius, nerūkymas), turi būti sprendžiamas mažesnės pradinės dozės skyrimas. Prieikus tokiemis pacientams dozė galima atsargiai didinti.

(Žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Olanzapino nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka. Trumpalaikių tyrimų su paaugliais metu nustatyta didesnis kūno svorio padidėjimas, didesni lipidų ir prolaktino koncentracijų pokyčiai nei tyrimų su suaugusiais pacientais metu (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Pacientai, kuriems nustatyta uždaro kampo glaukomos rizika.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Antipsichoziniai vaistiniai preparatai gydomų pacientų klinikinę būklę gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaičių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebeti.

Su demencija susijusios psichožes ir (arba) elgesio sutrikimai

Olanzapino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pasireiškia su demencija susiję psichožė ir (arba) elgesio sutrikimai, nes padidėja mirtingumas ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų rizika. Placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (6-12 savaičių trukmės) su senyvais (vidutinis amžius 78 metai) sergančiais demencija su psichoze ir (arba) elgesio sutrikimais pacientais, gydytų olanzapinu pacientų mirčių dažnis buvo 2 kartus didesnis nei gavusių placebą (atitinkamai 3,5 %, palyginti su 1,5 %). Didesnis mirčių dažnis nebuvo susijęs su olanzapino doze (vidutinė paros dozė 4,4 mg) ar gydymo trukme. Šios grupės pacientų mirtingumo dažnio padidėjimą gydant olanzapinu gali lemti tokie rizikos veiksniai kaip amžius > 65 metų, disfagija, sedacija, mitybos sutrikimai ir dehydratacija, plaučių ligos (t.y. pneumonija su aspiracija arba be jos), arba kartu vartoja benzodiazepinai. Tačiau mirčių dažnis olanzapinu gydytų pacientų grupėje buvo didesnis negu gavusių placebą pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksniių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujamų cerebrovaskulinų reiškinį (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priešpuoliai), išskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebą (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %). Visi olanzapiną ir placebą vartojo pacientai, patyrę cerebrovaskulinų reiškinį, turėjo rizikos

veiksnių. Buvo pripažinta, kad > 75 metų amžius ir kraujagyslinė / mišri demencija gydant olanzapinu yra NCVR rizikos veiksnių. Šiu tyrimu metu olanzapino veiksmingumas nebuvo nustatytas.

Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltomis psichozėms gydinti Parkinsono liga sergantiems pacientams. Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad skiriant olanzapiną labai dažnai ir dažniau nei placebo grupėje (žr. 4.8 skyrių) Parkinsono ligos simptomai pasunkėjo ir atsirado halucinacijų bei olanzapinas nebuvo veiksmingesnis, palyginti su placebo, gydant psichozės simptomus. Šių klinikinių tyrimų metu iš anksto buvo reikalaujama, kad ligos būklė būtų stabili vartojant mažiausias veiksmingesias vaistinių preparatų Parkinsono ligai gydinti (dopamino agonistų) dozes ir visų klinikinių tyrimų metu nebūtų keičiami nei vaistiniai preparatai Parkinsono ligai gydinti, nei jų dozės. Gydymas olanzapinu buvo pradėtas nuo 2,5 mg per parą ir tyrėjų nuožiūra titruojamas iki didžiausios 15 mg paros dozės.

Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)

PNS – tai gyvybei pavojingas būklė, kuria sukelia antipsichoziniai vaistiniai preparatai. Žinomi reti atvejai, kai ši sindromą sukėlė olanzapinas. PNS kliniškai pasireiškia hiperpireksija, raumenų rigidiškumu, sutrikusia psichika ir autonominės nervų sistemos nestabilumu (nenormaliai pulsu ir kraujospūdžiu, tachikardija, prakaitavimu ir širdies ritmo sutrikimu). Taip pat gali padidėti kreatino fosfokinazės koncentracija, pasireikštį mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Pasireiškus klinikiniams PNS simptomams ar be priežasties labai padidėjus kūno temperatūrai, bet nenustačius papildomų klinikinių PNS požymių, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, išskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš jų prieš tai padidėjo kūno svoris, kas galėjo būti predisponuojančiu veiksniu. Gydymo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebeti, ar antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliarai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliarai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 4, 8 ir 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas ketvirtę.

Lipidų pokyčiai

Placebo kontroliuojamų tyrimų metu olanzapinu gydomiems pacientams atsirado nepageidaujami lipidų pokyčiai (žr. 4.8 skyrių). Lipidų pokyčius reikia atitinkamai kontroliuoti, ypatingai tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems pacientams reikia reguliarai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

Anticholinerginis poveikis

Olanzapinas *in vitro* veikia anticholinergiskai, tačiau klinikinių tyrimų patirtis rodo, kad šių reiškinii būna retai. Kadangi dar yra mažai klinikinės patirties olanzapinu gydant ligonius, sergančius ir kitomis ligomis, todėl jų reikia atsargiai skirti tiems asmenims, kuriems yra prostatos hipertrofija, paralyžinis žarnų nepraeinamumas ar panaši būklė.

Kepenų funkcija

Dažnai, ypač gydymo pradžioje, buvo stebimas laikinas besimptominis kepenų aminotransferazių ALT, AST aktyvumo padidėjimas. Atsargiai vaistą skirti ir atlikti pakartotiną tyrimą pacientams, kuriems padidėjės ALT ir (ar) AST aktyvumas, yra kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, būklė,

susijusi su ribotu kepenų funkcijos rezervu, taip pat gydomiems hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Diagnozavus hepatitą (įskaitant hepatoceliularinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažaidą), gydymą olanzapinu nutraukti.

Neutropenija

Olanzapino atsargiai skiriama pacientams, kurių leukocitų ir (ar) neutrofilų skaičius dėl bet kokios priežasties yra sumažėjęs, vartojantiems neutropeniją sukeliančius vaistus, pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs vaistų sukeltas kaulų čiulpų slopinimas (toksišumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlus i kita liga, spindulinis gydymas ar chemoterapija, taip pat tiems asmenims, kuriems yra hipereozinofilinės būklės ar mieloproliferacinė liga. Skiriant olanzapiną kartu su valproatu, dažnai pastebėta neutropenija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Staigiai nutraukus gydymą olanzapinu, retai (nuo $\geq 0,01\%$ iki $< 0,1\%$) buvo pranešta apie ūminiu simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebilio, nerimo, pykinimo ar vėmimo, atsiradimą.

QT intervalas

Klinikinių tyrimų metu kliniškai reikšmingas QTc intervalo pailgėjimas (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundžių [msek] bet kuriuo metu po bazinio dydžio nustatymo pacientams, kurių bazinis QTcF < 500 msek) olanzapinu gydytiems pacientams buvo nedažnas (nuo 0,1 % iki 1 %), jokių reikšmingų su tuo susijusių nepageidaujamų širdies reiškinių skirtumų, palyginant su placebo, nebuvo. Tačiau olanzapiną reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, ilginančiais QTc intervalą, ypač senyviems pacientams, taip pat asmenims, kuriems yra įgimtas ilgo QT sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, širdies hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnezemija.

Tromboembolija

Gauta nedažnų pranešimų ($\geq 0,1\%$ ir $< 1\%$ atvejų) apie tai, kad gydymas olanzapinu buvo susijęs su venų tromboembolija. Priežastinio ryšio tarp gydymo olanzapinu ir venų tromboembolijos nenustatyta. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad šizofrenija sergantys pacientai dažnai turi venų tromboembolijos rizikos veiksnių, reikia nustatyti visus galimus venų tromboembolijos rizikos veiksnius (pvz., pacientų imobilizacija) ir imtis profilaktinių priemonių.

Bendrasis poveikis CNS

Olanzapinas tiesiogiai veikia CNS, todėl ypač atsargiai jį reikia vartoti kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais ir alkoholiu. *In vitro* jis veikia antagonistiskai dopaminui, todėl gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

Traukuliai

Olanzapiną atsargiai skirti asmenims, kuriems yra buvę traukulių arba yra traukulių slenkstį mažinančią veiksnių. Pranešta, kad olanzapinu gydomiems pacientams traukuliai pasireiškia nedažnai, dažniausiai tuomet, kai traukulių yra buvę anksčiau arba yra traukulių rizikos veiksnių.

Vėlyvoji diskinezija

Vienerių metų ir trumpesni lyginamieji tyrimai parodė, kad olanzapinas statistiškai patikimai rečiau sukelia diskineziją. Vėlyvosios diskinezijos rizika didėja gydant ilgai, todėl, atsiradus jos požymiams, reikia spręsti, ar mažinti vaisto dozę ar jo nebevartoti. Šie simptomai gali laikinai pablogėti ar net ir atsirasti nutraukus.

Ortostatinė hipotenzija

Olanzapino klinikinių tyrimų metu kai kuriems senyviems pacientams stebėta ortostatinė hipotenzija. Todėl vyresniems kaip 65 metų pacientams rekomenduojama periodiškai matuoti kraujospūdį.

Staigi kardinalinė mirtis

Po olanzapino patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientų, vartojančių olanzapiną, staigios mirties atvejus. Remiantis retrospektyviojo stebėjimo kohortos tyrimo duomenimis, daroma prielaida, kad pacientams, vartojantiems olanzapiną, staigios mirties rizika yra maždaug du kartus didesnė nei

antipsichozinių vaistinių preparatų nevartojantiems pacientams. Šio tyrimo duomenimis, olanzapino keliamą riziką buvo panaši į riziką, kurią kelia atipiniai antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įtraukti į jungtinę analizę.

Vaikų populiacija

Olanzapinas nevartojamas vaikams ir paaugliams gydyti. Tyrimų, kuriuose dalyvavo 13-17 metų pacientai, metu pasireiškė įvairios nepageidaujančios reakcijos, išskaitant svorio padidėjimą, medžiagų apykaitos pokyčius ir prolaktino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Fenilalaninas

Olanzapine Glenmark sudėtyje yra medžiagos, iš kurios susidaro fenilalaninas. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija.

4.5 Sąveika su kita vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlirkti tik suaugusiesiems.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

Olanzapiną metabolizuojant CYP1A2, todėl medžiagos, kurios specifiškai indukuoja ar slopinā šī izofermentą, gali veikti olanzapino farmakokinetiką.

CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolismą gali greitinti rūkymas ir karbamazepinas, kurie gali mažinti šio vaisto koncentraciją. Olanzapino klirensas padidėja nedaug ar vidutiniškai. Dėl to klinikinių pasekmių paprastai nebūna, tačiau rekomenduojama stebeti paciento būklę ir prireikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopinā olanzapino metabolismu. Fluvoksaminā vartojoančioms nerūkančiom moterims olanzapino C_{max} vidutiniškai padidējo 54 %, o jį vartojantiems rūkantiems vyrams – 77 %. Olanzapino plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) vidutiniškai padidējo atitinkamai 52 % ir 108 %. Pacientams, vartojantiems fluvoksaminā ar bet kuri kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozēs sumažinimą.

Sumažėjės biologinis prieinamumas

Geriomojo olanzapino biologinį prieinamumą 50-60 % sumažina kartu vartojama aktyvinta anglis, todėl ją reikia skirti 2 valandas prieš arba po olanzapino vartojimo.

Fluoksetinas (CYP2D6 inhibitorius), vienkartinės antacidinių vaistų (aliuminio, magnio) ar cimetidino dozēs reikšmingai olanzapino farmakokinetikos nekeičia.

Galimas olanzapino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Olanzapinas gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

In vitro olanzapinas neslopinā pagrindinių CYP450 izofermentų (pvz., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4), todėl specifinės sąveikos nesitikima. Tai patvirtina ir tyrimai *in vivo*, kurių metu nepastebėta šiu aktyvių medžiagų: triciklių antidepressantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamo (CYP3A4 ir 2C19) – metabolizmo slopinimo.

Sąveikos nepastebėta ir olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar biperidenu.

Stebint terapinę valproato plazmos koncentraciją nenustatyta, kad reikėtų koreguoti valproato dozę pradėjus kartu skirti olanzapiną.

Bendrasis poveikis CNS

Reikia atsargiai gydyti pacientus, kurie geria alkoholio arba vartoja vaistinių preparatų, galinčių slopinti centrinę nervų sistemą

Olanzapiną vartoti kartu su vaistiniai preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniai preparatais, ilginančiais QTc intervalą, reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Néra adekvačių ir gerai kontroliuojamų olanzapino poveikio nėščiajai tyrimų. Ši vaistą vartojančią moterį reikia įspėti, kad ji praneštų savo gydytojui, jei pastojo ar ketina pastoti. Dar néra pakankamai duomenų apie šio vaisto poveikį žmogaus vaisiui, todėl nėščiosioms jo galima skirti tik tuomet, kai laukiamas nauda pateisins galimą riziką vaisiui.

Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (išskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, išskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtingi. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo distreso irapsunkinto žindymo atvejus. Todėl tokią naujagimių būklę reikia atidžiai stebeti.

Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikij žindančiomis moterimis buvo nustatyta, kad olanzapino patenka į motinos pieną. Kai vaisto koncentracija plazmoje pastovi, vidutinė kūdikio ekspozicija (mg/kg) yra 1,8 % motinos olanzapino dozės (mg/kg). Pacientėms reikia patarti, kad, vartodamos olanzapiną, kūdikio nežindytų.

Vaisingumas

Poveikis vaisingumui nežinomas (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie iki klinikinių tyrimų duomenis).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Olanzapinas gali sukelti mieguistumą ir galvos svaigimą, todėl jį vartojantys asmenys turi būti atsargūs valdydami mechanizmus ir vairuodami.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė $\geq 1\%$ pacientų), susijusios su olanzapino vartojimu, buvo somnolencija, kūno svorio padidėjimas, eozinofilija, prolaktino, cholesterolio, gliukozės ir trigliceridų koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), gliukozurija, apetito padidėjimas, galvos svaigimas, akatizija, parkinsonizmas, leukopenija, neutropenia (žr. 4.4 skyrių), diskinezija, ortostatinė hipotenzija, anticholinerginis poveikis, trumpalaikis simptomų nesukeliantis kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), išbėrimas, astenija, nuovargis, karščiavimas, artralgija, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas, didelis gama gliutamiltransferazės aktyvumas, didelė šlapimo rūgšties koncentracija, didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ir edema.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių tyrimų duomenys, gauti iš pavienių pranešimų ir klinikinių tyrimų. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
	Eozinofilija Leukopenija ¹⁰ Neutropenija ¹⁰		Trombocitopenija ¹¹	
Imuninės sistemos sutrikimai				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos ¹¹		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Svorio padidėjimas ¹	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas ^{2,3} Gliukozės koncentracijos padidėjimas ⁴ Trigliceridų koncentracijos padidėjimas ^{2,5} Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis miršt lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervų sistemos sutrikimai				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija ⁶ Parkinsonizmas ⁶ Diskinezija ⁶	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukiliu arba nustatyta rizikos veiksnių ¹¹ Distonija (išskaitant okulogiraciją) ¹¹ Vėlyvoji diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Mikčiojimas ¹¹ Neramių kojų sindromas ¹¹	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) ¹² Nutraukimo simptomai ^{7,12}	
Širdies sutrikimai				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių virpejimas,	

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
			staigi mirtis (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	
Kraujagyslių sutrikimai				
Ortostatinė hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (įskaitant plaučių embolią ir gilių venų trombozę) (žr.4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
		Kraujavimas iš nosies ⁹		
Virškinimo trakto sutrikimai				
	Lengvas, trumpalaikis anticholinerginis poveikis, įskaitant vidurių užkietėjimą ir burnos džiūvimą	Pilvo pūtimas ⁹ Seilių hipersekrecija ¹¹	Pankreatitas ¹¹	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
	Trumpalaikis, simptomų nesukeliantis kepenų aminotransferazių (ALT, AST) suaktyvėjimas, ypač gydymo pradžioje (žr. 4.4 skyrių)		Hepatitis (įskaitant kepenų ląstelių, cholestazinį ar mišrų kepenų pažeidimą) ¹¹	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
	Išbėrimas	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija Alopecija		
				Vaistinio preparato sukelta reakcija, pasireiškianti su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
	Artralgija ⁹		Rabdomiolizė ¹¹	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
		Šlapimo nelaiikymas, šlapimo susilaikymas Sunkumas pradėti šlapintis ¹¹		

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu				
				Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiams (žr. 4.6 skyrių).
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				
	Erekcijos funkcijos sutrikimas vyrams, lytinio potraukio sumažėjimas moterims ir vyrams	Amenorėja, krūtų padidėjimas, galaktorėja moterims, ginekomastija / krūtų padidėjimas vyrams	Priapizmas ¹²	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietas pažeidimai				
	Astenija Nuovargis Edema Karščiavimas ¹⁰			
Tyrimai				
Prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas ⁸	Šarminės fosfatazės suaktyvėjimas ¹⁰ Didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ¹¹ Didelis gama gliutamil-transferazės aktyvumas ¹⁰ Didelė šlapimo rūgšties koncentracija ¹⁰	Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas		

¹ Neprisklausomai nuo pradinio kūno masės indekso (KMI), kliniškai reikšmingai kūno svoris padidėjo visiems tiriamiesiems. Dėl trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 47 dienos) kūno svoris $\geq 7\%$, palyginti su pradiniu, padidėjo labai dažnai (22,2 %), $\geq 15\%$ – dažnai (4,2 %) ir $\geq 25\%$ – nedažnai (0,8 %). Dėl ilgalaikės ekspozicijos (ne trumpesnės kaip 48 savaitės) kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ ir $\geq 25\%$ labai dažnai (atitinkamai 64,4 %, 31,7 % ir 12,3 %).

² Pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kieko padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

³ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,17 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17-6,2 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,56 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės gliukozės koncentracijos nevalgius ($\geq 5,56-7 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁵ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,69 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės (\geq 2,26 mmol/l). Ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius (\geq 1,69-< 2,26 mmol/l) padidėjimas iki didelės (\geq 2,26 mmol/l) buvo labai dažnas.

⁶ Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojuusių placebo. Olanzapiną vartojuusiems pacientams rečiau negu vartojuusiems titruotą haloperidolio dozę pasireiškė parkinsonizmas, akatizija ir distonija. Nesant išsamios informacijos apie jau buvusius ūminius ar vėlyvuosius ekstrapiramidinius judėjimo sutrikimus, šiuo metu negalima teigti, kad olanzapinas rečiau sukelia vėlyvają diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

⁷ Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiu: prakaitavimas, nemiga, drebuly, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

⁸ Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradedant gydymą buvo normali, prolaktino koncentracijos plazmoje vartojant olanzapiną viršijo viršutinę normos ribą. Daugumai šių pacientų koncentracijos padidėjimas buvo lengvas ir viršutinę normos ribą viršijo mažiau kaip du kartus.

⁹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas klinikinių tyrimų metu, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹⁰ Kaip įvertinta pagal klinikinių tyrimų metu išmatuotus rodmenis, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹¹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnis apskaičiuotas, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹² Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnio 95 % pasikliautinojo intervalo viršutinė riba apskaičiuota remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

Ilgalaikė (mažiausiai 48 savaičių) ekspozicija

Pacientų, kuriems atsirado nepageidaujamas kliniškai reikšmingas kūno svorio padidėjimas arba gliukozės, bendro/MTL/DTL cholesterolio ar trigliceridų kiekio pokytis, dalis laikui bėgant didėjo. Suaugusiems pacientams, baigusiems 9-12 mėnesių gydymą, vidutinis gliukozės kiekis kraujyje padidėjimo greitis maždaug po 6 gydymo mėnesių sulėtėdavo.

Papildoma informacija apie specialiųjų grupių pacientus

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo demencija sergantys senyvi pacientai, parodė mirčių ir cerebrovaskulinį nepageidaujamą reakciją padažnėjimą gydant olanzapinu, palyginti su placebo vartojimu (žr. 4.4 skyrių). Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su olanzapino vartojimu, šios grupės pacientams buvo eisenos sutrikimai ir pargriuvimai. Dažnai pasireiškė pneumonija, kūno temperatūros padidėjimas, letargija, eritema, regos haliucinacijos ir šlapimo nelaiumas.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė vaistų (dopamino agonistų) sukelta psichozė, susijusi su Parkinsono liga, duomenimis, dažnai ir dažniau nei vartojant placebo, pasunkėjo parkinsoniniai simptomai ir atsirado haliucinacijų.

Vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys bipoline manija, duomenimis, kartu su olanzapinu vartojant valproato, neutropenija pasireiškė 4,1 % atvejų. Galimas skatinamasis veiksnyς gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (\geq 10 %) drebuly, burnos džiūvimas, apetito ir svorio padidėjimas. Taip pat dažnai

stebėtas kalbos sutrikimas. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar divalproeksu, svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio svorio gydymo metu (iki 6 savaičių) nustatytas 17,4 % pacientų. Ilgalaikis (iki 12 mėnesių) olanzapino vartojimas atkryčio profilaktikai pacientams, kuriems diagnozuotas bipolinis sutrikimas, 39,9 % pacientų buvo susijęs su kūno svorio padidėjimu $\geq 7\%$ pradinio svorio.

Vaikų populiacija

Olanzapinu vaikai ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai negydomi. Palyginamujų paauglių ir suaugusiųjų gydymo klinikinių tyrimų neatlikta, visgi palyginti tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, ir suaugusiųjų tyrimų duomenys.

Toliau esančioje lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė paaugliams (13-17 metų) nei suaugusiesiems ar nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos tik trumpalaikių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, metu. Paaugliams kliniškai reikšmingai ($\geq 7\%$) kūno svoris padidėjo dažniau, negu suaugusiems žmonėms, kurių organizme ekspozicija buvo panaši. Ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos metu paauglių kūno svorio padidėjimo dydis ir paauglių, kurių kūno svoris padidėjo kliniškai reikšmingai, dalis buvo didesni, negu trumpalaikės ekspozicijos metu.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni. Svorio padidėjimas¹³, trigliceridų koncentracijos padidėjimas¹⁴, appetito padidėjimas.
Dažni. Cholesterolio koncentracijos padidėjimas¹⁵.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni. Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni. Burnos džiūvimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni. Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Labai dažni. Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas¹⁶.

¹³ Svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio kūno svorio (kg) po trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 22 dienos) buvo labai dažnas (40,6 %), $\geq 15\%$ pradinio kūno svorio – dažnas (7,1 %) ir $\geq 25\%$ – dažnas (2,5 %). Dėl ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos 89,4 % paauglių kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, 55,3 % paauglių – $\geq 15\%$ ir 29,1 % paauglių – $\geq 25\%$.

¹⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,016 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l), o ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius ($\geq 1,016$ – $< 1,467$ mmol/l) iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Normalios pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius (< 4,39 mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 5,17$ mmol/l) nustatytas dažnai. Ribinės pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17$ – $6,2$ mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2$ mmol/l) buvo labai dažnas.

¹⁶ Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai ($> 10\%$) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrija, įvairūs ekstrapiramidiniai simptomai, sąmonės slopinimas nuo sedacijos iki komos.

Kitos kliniškai reikšmingos perdozavimo pasekmės yra kliedėjimas, traukuliai, koma, galimas piktybinis neurolepsinis sindromas, kvėpavimo slopinimas, aspiracija, hipertenzija ar hipotenzija, širdies aritmijos ($< 2\%$ perdozavimo atvejų) ir širdies bei kvėpavimo sustojimas. Pasitaikė mirties atvejų, kai buvo iš karto suvartota tik 450 mg, tačiau pacientas iš karto išgėrės, maždaug 2 g olanzapino, išgyveno.

Gydymas

Specifinio olanzapino priešnuodžio nėra. Nerekomenduojama sukelti vėmimą. Reikia taikyti standartinį apsinuodijimo gydymą (t. y. plauti skrandį, skirti aktyvintos anglies). Kartu vartojama aktyvintoji anglis 50-60 % sumažina išgerto olanzapino biologinį prieinamumą.

Atsižvelgiant į klinikinę būklę, būtina pradėti simptominį gydymą ir stebeti gyvybines organų funkcijas, gydyti hipotenziją ir kolapsą bei užtikrinti kvėpavimo funkciją. Negalima vartoti epinefrino, dopamino ir kitų simpatomimetikų, kuriems būdingas beta agonistinis aktyvumas, nes, stimuliuojant beta adrenoreceptorius, gali sustiprėti hipotenzija. Reikia nuolat tirti širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, kad būtų nustatytos galimos aritmijos. Pacientą reikia atidžiai stebeti tol, kol išnyks simptomai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – neuroleptikai, diazepinai, oksazepinai, tiazepinai ir oksepinai, ATC kodas – N05A H03.

Farmakodinaminis poveikis

Olanzapinas yra antipsichozinis, slopinantis maniją ir stabilizuojantis nuotaiką vaistas, plačiai farmakologiškai veikiantis daugelį receptorų sistemų.

Iki klinikiniai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ($K_i < 100 \text{ nM}$) serotonino 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamino D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerginiams muskarino M₁-M₅, α₁ adrenerginiams ir histamino H₁ receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profilį. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotonino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotonino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams. Elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad olanzapinas selektyviai mažina mezolimbinių (A10) dopaminerginių neuronų iškrovą ir beveik neveikia motorines funkcijas reguliuojančios dryžuotojo kūno (A9) sistemas. Olanzapino dozės, slopinančios sąlyginį vengimo refleksą (testas antipsichoziniams poveikiui įvertinti), yra mažesnės negu sukeliančios katalepsiją (nepageidaujamo motorikos poveikio indikatorius). Atliekant „anksiolitinį“ testą, skirtingai negu kai kurie kiti antipsichoziniai vaistai, olanzapinas padidina atsaką.

Sveikiems savanoriams, išgėrusiems vienkartinę 10 mg olanzapino dozę, pozitronų emisijos tomografijos (PET) būdu buvo nustatyta, kad daugiau olanzapino prisijungė prie 5 HT_{2A} receptorų negu prie dopamino D₂ receptorų. Be to, vieno fotono (vienu protonu) emisinė kompiuterinė tomografija (angl., *Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT]*) tyrimo su šizofrenija sergančiaisiais metu nustatyta, kad sėkmingai olanzapinu gydomų pacientų dryžuotajame kūne buvo

mažiau užimtų D₂ receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klozapinu gydomų pacientų.

Klinikinis veiksmingumas

Dviejuose iš dviejų placebo ir dviejuose iš trijų lyginamuosiuose kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems daugiau nei 2 900 šizofrenija sergantiems pacientams su teigiamais ir neigiamais simptomais olanzapinas statistiškai patikimai sumažino ir vienus, ir kitus simptomus.

Tarptautiniame palyginamajame klinikiniame tyrime, atliktame dvigubai aklu būdu, dalyvavo 1 481 pacientas, sergantis šizofrenija, šizoafektiniu ar panašiu sutrikimu, kuriems buvo įvairaus laipsnio asocijuotų depresijos simptomų (prieš gydymą vidutinis rodiklis pagal Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalę buvo 16,6). Prospektivyi antrinė nuotaikos skalės rodiklių prieš gydymą ir galutinių tyrimo rezultatų pokyčio analizė parodė statistiškai patikimą pagerėjimą ($p = 0,001$) gydant olanzapinu (-6) palyginti su haloperidoliu (-3,1).

Pacientams, sergantiems bipoliniu sutrikimu, manijos ar mišraus epizodo metu olanzapino efektyvumas buvo didesnis nei placebo ir valproato (divalproeks) slopinant manijos simptomus 3 savaites. Olanzapino efektyvumas buvo panašus kaip haloperidolio lyginant manijos ir depresijos simptomų sumažėjimo santykį per 6 ir 12 savaičių. Klinikinio tyrimo, kai buvo skiriamas litis arba valproatas mažiausiai 2 savaites, papildomai paskyrus 10 mg olanzapino (gydymas kartu su ličiu arba valproatu) manijos simptomų slopinimas buvo geresnis nei skiriant vien litį arba valproatą 6 savaites.

12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapinu, buvo atsitiktinai skirtas olanzapinas arba placebas.

Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebas nutraukė pirminį bipolarinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebą užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antrio 12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapino ir ličio deriniu, buvo atsitiktinai skirtas tik olanzapinas arba tik litis. Olanzapinas statistiškai patikimai ne blogiau nei litis nutraukė pirminį bipolarinio sutrikimo pasikartojimą (olanzapinas 30,0 %, litis 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mėnesių klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos arba mišrus epizodas buvo sėkmingai nuslopintas skiriant olanzapiną kartu su vienu iš nuotaiką stabilizuojančių vaistų (ličiu arba valproatu), ilgalaikis gydymas olanzapinu kartu su ličiu arba valproatu nebuvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už gydymą tik ličiu arba valproatu pavélinant bipolarinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaičių) ir manijos, susijusios su bipolariniu I tipo sutrikimu (3 savaičių) gydymo veiksmingumo tyrimų, kuriuose dalyvavo mažiau kaip 200 paauglių, duomenimis. Buvo vartojamos lanksčios olanzapino dozės: nuo 2,5 iki 20 mg per parą. Gydant olanzapinu, paauglių kūno svoris padidėjo reikšmingai daugiau negu suaugusių žmonių. Bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir prolaktino koncentracijų nevalgius (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) pokytis paaugliams buvo didesnis nei suaugusiesiems. Kontroliuojamųjų duomenų apie ilgalaikį poveikį ar ilgalaikį saugumą nėra (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Informacija apie ilgalaikį saugumą yra ribota, nes visų pirma yra pagrista atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija krauko plazmoje būna po 5-8 valandų. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus išgerto vaisto biologinis įsisavinimas, lyginant su pavartotu į veną, nenustatytas.

Pasiskirstymas

Maždaug 93 % olanzapino būna prisijungusio prie plazmos baltymų, kai koncentracija kraujyje yra nuo 7 ng/ml iki 1 000 ng/ml ribose. Daugiausia olanzapino prisijungia prie albumino ir α_1 rūgščiojo glikoproteino.

Biotransformacija

Olanzapinas metabolizuojamas kepenyse konjugacijos ir oksidacijos būdu. Daugiausia cirkuliuoja metabolito 10-N-gliukuronido, kuris nepraeina pro hematoencefalinį barjerą. Veikiant citochromams P450-CYP1A2 ir P450-CYP2D6, susidaro N-dezmetilo ir 2-hidroksimetilo metabolitų. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad abu metabolitai *in vivo* veikia žymiai silpniau negu olanzapinas. Todėl farmakologinis poveikis daugiausia priklauso nuo olanzapino.

Eliminacija

Sveikų asmenų galutinis išgerto olanzapino pusinės eliminacijos periodas priklausė nuo amžiaus ir lyties.

Sveikų senyvų pacientų (65 metų ir daugiau), lyginant su jaunesniais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 51,8 val. ir 33,8 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 17,5 l/val. ir 18,2 l/val.). Senyvų pacientų farmakokinetikos kintamumas atitinka jaunesnių pacientų ribas. 44 vyresniems kaip 65 metų pacientams, sergantiems šizofrenija, 5-20 mg vaisto paros dozės nebuvo susijusios su išskirtiniu nepageidaujamu poveikiu.

Moterų, lyginant su vyrais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo šiek tiek ilgesnis (atitinkamai 36,7 val. ir 32,3 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,9 l/val. ir 27,3 l/val.). Tačiau olanzapinas (5-20 mg) buvo toks pat saugus ir moterims (n = 467), ir vyrams (n = 869).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 10 ml/min.), lyginant su sveikaisiais, nustatyta tik neryškių vidutinio pusinės eliminacijos periodo (atitinkamai 37,7 val. ir 32,4 val.) ir vaisto klirenso (atitinkamai 21,2 l/val. ir 25,0 l/val.) skirtumų. Masių pusiausvyros tyrimų metu nustatyta, kad 57 % radioaktyviaja medžiaga žymėto olanzapino išskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamujų, kuriems diagnozuota kliniškai reikšminga (A [n = 5] ar B [n = 1] klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) cirozė, organizme, atskleidė nedidelį poveikį per burną pavartoto olanzapino (2,5 – 7,5 mg vienkartinės dozės) farmakokinetinėms savybėms: šiek tiek padidėjo sisteminis klirensas iš tiriamujų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizmo ir buvo greitesnė pusinė eliminacija, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (n = 3). Tiriamujų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamujų, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (0/3; 0 %).

Rūkymas

Nerūkančių pacientų (vyrų ir moterų), lyginant su rūkančiais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 38,6 val. ir 30,4 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,6 l/val. ir 27,7 l/val.).

Olanzapino klirensas yra mažesnis senyvų pacientų lyginant su jaunesniais, moterų lyginant su vyrais, ir nerūkančių lyginant su rūkančiais. Tačiau amžiaus, lyties ir rūkymo įtaka olanzapino klirensui ir pusinės eliminacijos periodui yra nedidelė lyginant su bendraisiais individų tarpusavio skirtumais.

Tiriant trijų populiacijų (baltųjų, japonų ir kinų) farmakokinetikos rodiklius, skirtumų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Paaugliai (13-17 metų). Olanzapino farmakokinetika paauglių ir suaugusiųjų organizme panaši. Kinikinių tyrimų duomenimis, vidutinė olanzapino ekspozicija paauglių organizme maždaug 27 % didesnė. Demografiniai paauglių ir suaugusiųjų skirtumai yra šie: vidutinis paauglių kūno svoris yra mažesnis, mažiau paauglių rūko. Šie veiksnių gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

5.3 Ikklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjės aktyvumas, koma, drebuly, kloniniai traukuliai, seilėtekis ir nepriaugęs svoris. Vidutinė mirtina dozė buvo apie 210 mg/kg pelėms ir apie 175 mg/kg žiurkėms. Šunys toleravo ir nenugaišo nuo vienkartinės dozės iki 100 mg/kg. Jiems buvo šių klinikinių reiškinių: sedacija, ataksija, drebuly, padažnėjės širdies ritmas, pasunkėjės kvépavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukelė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonę.

Kartotinių dozių toksiškumas

Trijų mėnesių tyrimų su pelėmis ir vienerių metų tyrimų su žiurkėmis bei šunimis metu buvo nustatyti šie vyraujantys poveikiai: CNS slopinimas, anticholinerginis poveikis ir periferinio kraujo pokyčiai. CNS slopinimui pasireiškė tolerancija. Nuo didelių vaisto dozių sulėtėjo augimas. Žiurkėms atsirado grįztamujių reiškinių, susijusių su padidėjusių prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštis ir pieno liaukos epitelis.

Hematologinis toksiškumas

Visų rūšių gyvūnams pakito kraujo rodikliai. Tai ir nuo dozės priklausantis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas pelėms ir nespecifinis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas žiurkėms, tačiau citotoksinio vaisto poveikio kaulų čiulpams nenustatyta. Keliems šunims, gavusiems 8 mg/kg ar 10 mg/kg per parą (bendra olanzapino ekspozicija [AUC] 12-15 kartų didesnė negu skiriant 12 mg dozę žmogui), nustatyta laikina neutropenija, trombocitopenija ar anemija. Šunų, kurių kraujyje buvo nustatyta citopenija, kaulų čiulpų kamieninės ir proliferuojančios ląstelės buvo nepakitusios.

Reprodukcinis toksiškumas

Olanzapinas neveikė teratogeniškai. Raminamasis poveikis turėjo įtakos žiurkių patinų poravimuisi. 1,1 mg/kg dozė (3 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) veikė žiurkių estrogeninius ciklus, 3 mg/kg dozė (9 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) – reprodukciją. Žiurkių, kurios gavo olanzapino, palikuonių fetalinė raida sulėtėjo, jų aktyvumas laikinai sumažėjo.

Mutageniškumas

Standartiniais tyrimais, iš jų bakterijų mutacijos testais bei *in vitro* ir *in vivo* žinduolių testais, mutageninio ar klastogeninio olanzapino poveikio nenustatyta.

Kancerogeniškumas

Įvertinus tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis rezultatus, galima teigti, kad olanzapinas nėra kancerogeniškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)
, Mikrokristalinė celiuliozė
Aspartamas (E 951)
Krospovidonas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio/aluminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28, 56, 70 ar 98 tablečių dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/001
EU/1/09/587/002
EU/1/09/587/003
EU/1/09/587/020

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m gruodžio 03 d.
Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2014 m rugpjūtis 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 5 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĒTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg olanzapino (*olanzapinum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: Kiekvienoje tabletėje yra 0,23 mg aspartamo. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Geltona, apvali, plokščia, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „B“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusieji

Olanzapino skiriama šizofrenijai gydyti.

Olanzapinas veiksmingas palaikomajam gydymui, pagerėjus klinikinei būklei tiems pacientams, kuriems pradinis gydymas buvo efektyvus.

Olanzapino skiriama vidutinio sunkumo ir sunkių manijos epizodų gydymui.

Pacientams, kuriems manijos epizodų gydymas olanzapinu buvo sėkmingas, olanzapinas vartojamas bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktikai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusiesiems

Šizofrenija. Rekomenduojama pradinė olanzapino dozė yra 10 mg per parą.

Manijos epizodas. Pradinė olanzapino dozė – 15 mg vieną kartą per parą gydant tik juo ir 10 mg per parą skiriant kombinuotą gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktika. Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg per parą. Pacientams, kurių manijos epizodas yra gydomas olanzapinu, bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktinis gydymas tēsiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia testi (jei reikia koregavus dozę) kartu su papildomu nuotaikos simptomų gydymu, atsižvelgiant į kliniką.

Šizofrenijos, manijos epizodo gydymo ir bipolinio sutrikimo pasikartojimų profilaktikos metu paros dozė gali būti palaipsniui koreguojama pagal ligonio klinikinę būklę i nuo 5 mg iki 20 mg per parą ribose. Didinti dozę iki didesnės nei rekomenduojama pradinė patariama tik kruopščiai kartotinai įvertinus klinikinę ligonio būklę ir paprastai turi būti atliekamas ne trumpesnias kaip 24 valandų intervalais. Olanzapiną galima skirti nepriklausomai nuo valgio, kadangi maistas neveikia jo absorbcijos. Nutraukti gydymą olanzapinu reikia palaipsniui mažinant dozę.

Specialiųjų populiacijų pacientams

Senyvi žmonės

Senyvo amžiaus pacientams mažesnė pradinė dozė (5 mg per parą) paprastai nerekomenduojama, tačiau, atsižvelgiant į tam tikrus klinikinius faktorius, ją kartais tenka skirti 65 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

Šiemis pacientams rekomenduojama skirti mažesnę (5 mg) pradinę dozę. Esant vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumui (cirozė, A ar B Child-Pugh klasė), reikia skirti 5 mg pradinę dozę, kurią galima didinti labai atsargiai.

Rūkantys pacientai

Nerūkantiems pacientams pradinės dozės ir dozių intervalų nereikia keisti. Rūkymas gali skatinti olanzapino metabolizmą. Rekomenduojama stebeti klinikinę būklę ir, prieikus, apsvarstyti olanzapino dozės didinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

-
Kai yra daugiau nei vienas veiksnys, galintis lėtinti metabolizmą (moteriška lytis, senyvas amžius, nerūkymas), turi būti sprendžiamas mažesnės pradinės dozės skyrimas. Prieikus tokiemis pacientams dozė galima atsargiai didinti.

(Žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Olanzapino nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka. Trumpalaikių tyrimų su paaugliais metu nustatyta didesnis kūno svorio padidėjimas, didesni lipidų ir prolaktino koncentracijų pokyčiai nei tyrimų su suaugusiais pacientais metu (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Pacientai, kuriems nustatyta uždaro kampo glaukomos rizika.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Antipsichoziniai vaistiniai preparatai gydomų pacientų klinikinę būklę gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaičių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebeti.

Su demencija susijusios psichožes ir (arba) elgesio sutrikimai

Olanzapino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pasireiškia su demencija susiję psichožė ir (arba) elgesio sutrikimai, nes padidėja mirtingumas ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų rizika. Placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (6-12 savaičių trukmės) su senyvais (vidutinis amžius 78 metai) sergančiais demencija su psichoze ir (arba) elgesio sutrikimais pacientais, gydytų olanzapinu pacientų mirčių dažnis buvo 2 kartus didesnis nei gavusių placebą (atitinkamai 3,5 %, palyginti su 1,5 %). Didesnis mirčių dažnis nebuvo susijęs su olanzapino doze (vidutinė paros dozė 4,4 mg) ar gydymo trukme. Šios grupės pacientų mirtingumo dažnio padidėjimą gydant olanzapinu gali lemti tokie rizikos veiksniai kaip amžius > 65 metų, disfagija, sedacija, mitybos sutrikimai ir dehydratacija, plaučių ligos (t.y. pneumonija su aspiracija arba be jos), arba kartu vartojami benzodiazepinai. Tačiau mirčių dažnis olanzapinu gydytų pacientų grupėje buvo didesnis negu gavusių placebą pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksniių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujamų cerebrovaskulinų reiškinį (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priešpuoliai), išskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebą (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %). Visi olanzapiną ir placebą vartojo pacientai, patyrę cerebrovaskulinų reiškinį, turėjo rizikos

veiksnių. Buvo pripažinta, kad > 75 metų amžius ir kraujagyslinė / mišri demencija gydant olanzapinu yra NCVR rizikos veiksnių. Šiu tyrimu metu olanzapino veiksmingumas nebuvo nustatytas.

Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltomis psichozėms gydinti Parkinsono liga sergantiems pacientams. Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad skiriant olanzapiną labai dažnai ir dažniau nei placebo grupėje (žr. 4.8 skyrių) Parkinsono ligos simptomai pasunkėjo ir atsirado halucinacijų bei olanzapinas nebuvo veiksmingesnis, palyginti su placebo, gydant psichozės simptomus. Šių klinikinių tyrimų metu iš anksto buvo reikalaujama, kad ligos būklė būtų stabili vartojant mažiausias veiksmingesias vaistinių preparatų Parkinsono ligai gydinti (dopamino agonistų) dozes ir visų klinikinių tyrimų metu nebūtų keičiami nei vaistiniai preparatai Parkinsono ligai gydinti, nei jų dozės. Gydymas olanzapinu buvo pradėtas nuo 2,5 mg per parą ir tyrėjų nuožiūra titruojamas iki didžiausios 15 mg paros dozės.

Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)

PNS – tai gyvybei pavojingas būklė, kuria sukelia antipsichoziniai vaistiniai preparatai. Žinomi reti atvejai, kai ši sindromą sukėlė olanzapinas. PNS kliniškai pasireiškia hiperpireksija, raumenų rigidiškumu, sutrikusia psichika ir autonominės nervų sistemos nestabilumu (nenormaliai pulsu ir kraujospūdžiu, tachikardija, prakaitavimu ir širdies ritmo sutrikimu). Taip pat gali padidėti kreatino fosfokinazės koncentracija, pasireikšti mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Pasireiškus klinikiniams PNS simptomams ar be priežasties labai padidėjus kūno temperatūrai, bet nenustačius papildomų klinikinių PNS požymių, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, išskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš jų prieš tai padidėjo kūno svoris, kas galėjo būti predisponuojančiu veiksniu. Gydymo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebeti, ar antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliarai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliarai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 4, 8 ir 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas ketvirtę.

Lipidų pokyčiai

Placebo kontroliuojamų tyrimų metu olanzapinu gydomiems pacientams atsirado nepageidaujami lipidų pokyčiai (žr. 4.8 skyrių). Lipidų pokyčius reikia atitinkamai kontroliuoti, ypatingai tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems pacientams reikia reguliarai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

Anticholinerginis poveikis

Olanzapinas *in vitro* veikia anticholinergiskai, tačiau klinikinių tyrimų patirtis rodo, kad šių reiškinii būna retai. Kadangi dar yra mažai klinikinės patirties olanzapinu gydant ligonius, sergančius ir kitomis ligomis, todėl jų reikia atsargiai skirti tiems asmenims, kuriems yra prostatos hipertrofija, paralyžinis žarnų nepraeinamumas ar panaši būklė.

Kepenų funkcija

Dažnai, ypač gydymo pradžioje, buvo stebimas laikinas besimptominis kepenų aminotransferazių ALT, AST aktyvumo padidėjimas. Atsargiai vaistą skirti ir atlikti pakartotiną tyrimą pacientams, kuriems padidėjės ALT ir (ar) AST aktyvumas, yra kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, būklė,

susijusi su ribotu kepenų funkcijos rezervu, taip pat gydomiems hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Diagnozavus hepatitą (įskaitant hepatoceliularinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažaidą), gydymą olanzapinu nutraukti.

Neutropenija

Olanzapino atsargiai skiriama pacientams, kurių leukocitų ir (ar) neutrofilų skaičius dėl bet kokios priežasties yra sumažėjęs, vartojantiems neutropeniją sukeliančius vaistus, pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs vaistų sukeltas kaulų čiulpų slopinimas (toksišumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlus i kita liga, spindulinis gydymas ar chemoterapija, taip pat tiems asmenims, kuriems yra hipereozinofilinės būklės ar mieloproliferacinė liga. Skiriant olanzapiną kartu su valproatu, dažnai pastebėta neutropenija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Staigiai nutraukus gydymą olanzapinu, retai (nuo $\geq 0,01\%$ iki $< 0,1\%$) buvo pranešta apie ūminiu simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebilio, nerimo, pykinimo ar vėmimo, atsiradimą.

QT intervalas

Klinikinių tyrimų metu kliniškai reikšmingas QTc intervalo pailgėjimas (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundžių [msek] bet kuriuo metu po bazinio dydžio nustatymo pacientams, kurių bazinis QTcF < 500 msek) olanzapinu gydytiems pacientams buvo nedažnas (nuo 0,1 % iki 1 %), jokių reikšmingų su tuo susijusių nepageidaujamų širdies reiškinių skirtumų, palyginant su placebo, nebuvo. Tačiau olanzapiną reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, ilginančiais QTc intervalą, ypač senyviems pacientams, taip pat asmenims, kuriems yra įgimtas ilgo QT sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, širdies hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnezemija.

Tromboembolija

Gauta nedažnų pranešimų ($\geq 0,1\%$ ir $< 1\%$ atvejų) apie tai, kad gydymas olanzapinu buvo susijęs su venų tromboembolija. Priežastinio ryšio tarp gydymo olanzapinu ir venų tromboembolijos nenustatyta. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad šizofrenija sergantys pacientai dažnai turi venų tromboembolijos rizikos veiksnių, reikia nustatyti visus galimus venų tromboembolijos rizikos veiksnius (pvz., pacientų imobilizacija) ir imtis profilaktinių priemonių.

Bendrasis poveikis CNS

Olanzapinas tiesiogiai veikia CNS, todėl ypač atsargiai ji reikia vartoti kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais ir alkoholiu. *In vitro* jis veikia antagonistiskai dopaminui, todėl gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

Traukuliai

Olanzapiną atsargiai skirti asmenims, kuriems yra buvę traukulių arba yra traukulių slenkstį mažinančią veiksnių. Pranešta, kad olanzapinu gydomiems pacientams traukuliai pasireiškia nedažnai, dažniausiai tuomet, kai traukulių yra buvę anksčiau arba yra traukulių rizikos veiksnių.

Vėlyvoji diskinezija

Vienerių metų ir trumpesni lyginamieji tyrimai parodė, kad olanzapinas statistiškai patikimai rečiau sukelia diskineziją. Vėlyvosios diskinezijos rizika didėja gydant ilgai, todėl, atsiradus jos požymiams, reikia spręsti, ar mažinti vaisto dozę ar jo nebevartoti. Šie simptomai gali laikinai pablogėti ar net ir atsirasti nutraukus.

Ortostatinė hipotenzija

Olanzapino klinikinių tyrimų metu kai kuriems senyviems pacientams stebėta ortostatinė hipotenzija. Todėl vyresniems kaip 65 metų pacientams rekomenduojama periodiškai matuoti kraujospūdį.

Staigi kardinalinė mirtis

Po olanzapino patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientų, vartojančių olanzapiną, staigios mirties atvejus. Remiantis retrospektyviojo stebėjimo kohortos tyrimo duomenimis, daroma prielaida, kad pacientams, vartojantiems olanzapiną, staigios mirties rizika yra maždaug du kartus didesnė nei

antipsichozinių vaistinių preparatų nevartojantiems pacientams. Šio tyrimo duomenimis, olanzapino keliamą riziką buvo panaši į riziką, kurią kelia atipiniai antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įtraukti į jungtinę analizę.

Vaikų populiacija

Olanzapinas nevartojamas vaikams ir paaugliams gydyti. Tyrimų, kuriuose dalyvavo 13-17 metų pacientai, metu pasireiškė įvairios nepageidaujančios reakcijos, išskaitant svorio padidėjimą, medžiagų apykaitos pokyčius ir prolaktino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Fenilalaninas

Olanzapine Glenmark sudėtyje yra medžiagos, iš kurios susidaro fenilalaninas. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija.

4.5 Sąveika su kita vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlirkti tik suaugusiesiems.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

Olanzapiną metabolizuojant CYP1A2, todėl medžiagos, kurios specifiškai indukuoja ar slopinā šī izofermentą, gali veikti olanzapino farmakokinetiką.

CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolismą gali greitinti rūkymas ir karbamazepinas, kurie gali mažinti šio vaisto koncentraciją. Olanzapino klirensas padidėja nedaug ar vidutiniškai. Dėl to klinikinių pasekmių paprastai nebūna, tačiau rekomenduojama stebeti paciento būklę ir prireikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopinā olanzapino metabolismu. Fluvoksaminā vartojoančioms nerūkančiom moterims olanzapino C_{max} vidutiniškai padidėjo 54 %, o jį vartojantiems rūkantiems vyrams – 77 %. Olanzapino plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) vidutiniškai padidėjo atitinkamai 52 % ir 108 %. Pacientams, vartojantiems fluvoksaminą ar bet kuri kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozēs sumažinimą.

Sumažėjės biologinis prieinamumas

Geriamojo olanzapino biologinį prieinamumą 50-60 % sumažina kartu vartojama aktyvinta anglis, todėl ją reikia skirti 2 valandas prieš arba po olanzapino vartojimo.

Fluoksetinas (CYP2D6 inhibitorius), vienkartinės antacidinių vaistų (aliuminio, magnio) ar cimetidino dozēs reikšmingai olanzapino farmakokinetikos nekeičia.

Galimas olanzapino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Olanzapinas gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

In vitro olanzapinas neslopinā pagrindinių CYP450 izofermentų (pvz., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4), todėl specifinės sąveikos nesitikima. Tai patvirtina ir tyrimai *in vivo*, kurių metu nepastebėta šiu aktyvių medžiagų: triciklių antidepressantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamo (CYP3A4 ir 2C19) – metabolizmo slopinimo.

Sąveikos nepastebėta ir olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar biperidenu.

Stebint terapinę valproato plazmos koncentraciją nenustatyta, kad reikėtų koreguoti valproato dozę pradėjus kartu skirti olanzapiną.

Bendrasis poveikis CNS

Reikia atsargiai gydyti pacientus, kurie geria alkoholio arba vartoja vaistinių preparatų, galinčių slopinti centrinę nervų sistemą

Olanzapiną vartoti kartu su vaistiniai preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniai preparatais, ilginančiais QTc intervalą, reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Néra adekvačių ir gerai kontroliuojamų olanzapino poveikio nėščiajai tyrimų. Ši vaistą vartojančią moterį reikia įspėti, kad ji praneštų savo gydytojui, jei pastojo ar ketina pastoti. Dar néra pakankamai duomenų apie šio vaisto poveikį žmogaus vaisiui, todėl nėščiosioms jo galima skirti tik tuomet, kai laukiamas nauda pateisins galimą riziką vaisiui.

Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (išskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, išskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtingi. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo distreso irapsunkinto žindymo atvejus. Todėl tokią naujagimių būklę reikia atidžiai stebeti.

Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikij žindančiomis moterimis buvo nustatyta, kad olanzapino patenka į motinos pieną. Kai vaisto koncentracija plazmoje pastovi, vidutinė kūdikio ekspozicija (mg/kg) yra 1,8 % motinos olanzapino dozės (mg/kg). Pacientėms reikia patarti, kad, vartodamos olanzapiną, kūdikio nežindytų.

Vaisingumas

Poveikis vaisingumui nežinomas (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie ikiklinikinių tyrimų duomenis).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Olanzapinas gali sukelti mieguistumą ir galvos svaigimą, todėl jį vartojantys asmenys turi būti atsargūs valdydami mechanizmus ir vairuodami.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė $\geq 1\%$ pacientų), susijusios su olanzapino vartojimu, buvo somnolencija, kūno svorio padidėjimas, eozinofilija, prolaktino, cholesterolio, gliukozės ir trigliceridų koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), gliukozurija, apetito padidėjimas, galvos svaigimas, akatizija, parkinsonizmas, leukopenija, neutropenia (žr. 4.4 skyrių), diskinezija, ortostatinė hipotenzija, anticholinerginis poveikis, trumpalaikis simptomų nesukeliantis kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), išbėrimas, astenija, nuovargis, karščiavimas, artralgija, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas, didelis gama gliutamiltransferazės aktyvumas, didelė šlapimo rūgšties koncentracija, didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ir edema.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių tyrimų duomenys, gauti iš pavienių pranešimų ir klinikinių tyrimų. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
	Eozinofilija Leukopenija ¹⁰ Neutropenija ¹⁰		Trombocitopenija ¹¹	
Imuninės sistemos sutrikimai				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos ¹¹		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Svorio padidėjimas ¹	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas ^{2,3} Gliukozės koncentracijos padidėjimas ⁴ Trigliceridų koncentracijos padidėjimas ^{2,5} Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis miršt lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervų sistemos sutrikimai				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija ⁶ Parkinsonizmas ⁶ Diskinezija ⁶	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukiliu arba nustatyta rizikos veiksnių ¹¹ Distonija (išskaitant okulogiraciją) ¹¹ Vėlyvoji diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Mikčiojimas ¹¹ Neramių kojų sindromas ¹¹	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) ¹² Nutraukimo simptomai ^{7,12}	
Širdies sutrikimai				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių virpejimas,	

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
			staigi mirtis (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	
Kraujagyslių sutrikimai				
Ortostatinė hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (įskaitant plaučių embolią ir gilių venų trombozę) (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
		Kraujavimas iš nosies ⁹		
Virškinimo trakto sutrikimai				
	Lengvas, trumpalaikis anticholinerginis poveikis, įskaitant vidurių užkietėjimą ir burnos džiūvimą	Pilvo pūtimas ⁹ Seilių hipersekrecija ¹¹	Pankreatitas ¹¹	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
	Trumpalaikis, simptomų nesukeliantis kepenų aminotransferazių (ALT, AST) suaktyvėjimas, ypač gydymo pradžioje (žr. 4.4 skyrių)		Hepatitis (įskaitant kepenų ląstelių, cholestazinę ar mišrų kepenų pažeidimą) ¹¹	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
	Išbėrimas	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija Alopecija		
				Vaistinio preparato sukelta reakcija, pasireiškianti su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
	Artralgija ⁹		Rabdomiolizė ¹¹	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
		Šlapimo nelaiikymas, šlapimo susilaikymas Sunkumas pradėti šlapintis ¹¹		

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu				
				Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiams (žr. 4.6 skyrių).
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				
	Erekcijos funkcijos sutrikimas vyrams, lytinio potraukio sumažėjimas moterims ir vyrams	Amenorėja, krūtų padidėjimas, galaktorėja moterims, ginekomastija / krūtų padidėjimas vyrams	Priapizmas ¹²	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietas pažeidimai				
	Astenija Nuovargis Edema Karščiavimas ¹⁰			
Tyrimai				
Prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas ⁸	Šarminės fosfatazės suaktyvėjimas ¹⁰ Didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ¹¹ Didelis gama gliutamil-transferazės aktyvumas ¹⁰ Didelė šlapimo rūgšties koncentracija ¹⁰	Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas		

¹ Neprisklausomai nuo pradinio kūno masės indekso (KMI), kliniškai reikšmingai kūno svoris padidėjo visiems tiriamiesiems. Dėl trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 47 dienos) kūno svoris $\geq 7\%$, palyginti su pradiniu, padidėjo labai dažnai (22,2 %), $\geq 15\%$ – dažnai (4,2 %) ir $\geq 25\%$ – nedažnai (0,8 %). Dėl ilgalaikės ekspozicijos (ne trumpesnės kaip 48 savaitės) kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ ir $\geq 25\%$ labai dažnai (atitinkamai 64,4 %, 31,7 % ir 12,3 %).

² Pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kiekiu padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

³ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,17 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17-6,2 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,56 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės gliukozės koncentracijos nevalgius ($\geq 5,56-7 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁵ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,69 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės (\geq 2,26 mmol/l). Ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius (\geq 1,69-< 2,26 mmol/l) padidėjimas iki didelės (\geq 2,26 mmol/l) buvo labai dažnas.

⁶ Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojuusių placebo. Olanzapiną vartojuusiems pacientams rečiau negu vartojuusiems titruotą haloperidolio dozę pasireiškė parkinsonizmas, akatizija ir distonija. Nesant išsamios informacijos apie jau buvusius ūminius ar vėlyvuosius ekstrapiramidinius judėjimo sutrikimus, šiuo metu negalima teigti, kad olanzapinas rečiau sukelia vėlyvają diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

⁷ Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiu: prakaitavimas, nemiga, drebuly, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

⁸ Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradedant gydymą buvo normali, prolaktino koncentracijos plazmoje vartojant olanzapiną viršijo viršutinę normos ribą. Daugumai šių pacientų koncentracijos padidėjimas buvo lengvas ir viršutinę normos ribą viršijo mažiau kaip du kartus.

⁹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas klinikinių tyrimų metu, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹⁰ Kaip įvertinta pagal klinikinių tyrimų metu išmatuotus rodmenis, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹¹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnis apskaičiuotas, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹² Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnio 95 % pasikliautinojo intervalo viršutinė riba apskaičiuota remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

Ilgalaikė (mažiausiai 48 savaičių) ekspozicija

Pacientų, kuriems atsirado nepageidaujamas kliniškai reikšmingas kūno svorio padidėjimas arba gliukozės, bendro/MTL/DTL cholesterolio ar trigliceridų kiekio pokytis, dalis laikui bėgant didėjo. Suaugusiems pacientams, baigusiems 9-12 mėnesių gydymą, vidutinis gliukozės kiekis kraujyje padidėjimo greitis maždaug po 6 gydymo mėnesių sulėtėdavo.

Papildoma informacija apie specialiųjų grupių pacientus

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo demencija sergantys senyvi pacientai, parodė mirčių ir cerebrovaskulinį nepageidaujamą reakciją padažnėjimą gydant olanzapinu, palyginti su placebo vartojimu (žr. 4.4 skyrių). Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su olanzapino vartojimu, šios grupės pacientams buvo eisenos sutrikimai ir pargriuvimai. Dažnai pasireiškė pneumonija, kūno temperatūros padidėjimas, letargija, eritema, regos haliucinacijos ir šlapimo nelaiumas.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė vaistų (dopamino agonistų) sukelta psichozė, susijusi su Parkinsono liga, duomenimis, dažnai ir dažniau nei vartojant placebo, pasunkėjo parkinsoniniai simptomai ir atsirado haliucinacijų.

Vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys bipoline manija, duomenimis, kartu su olanzapinu vartojant valproato, neutropenija pasireiškė 4,1 % atvejų. Galimas skatinamasis veiksnyς gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (\geq 10 %) drebuly, burnos džiūvimas, apetito ir svorio padidėjimas. Taip pat dažnai

stebėtas kalbos sutrikimas. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar divalproeksu, svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio svorio gydymo metu (iki 6 savaičių) nustatytas 17,4 % pacientų. Ilgalaikis (iki 12 mėnesių) olanzapino vartojimas atkryčio profilaktikai pacientams, kuriems diagnozuotas bipolinis sutrikimas, 39,9 % pacientų buvo susijęs su kūno svorio padidėjimu $\geq 7\%$ pradinio svorio.

Vaikų populiacija

Olanzapinu vaikai ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai negydomi. Palyginamujų paauglių ir suaugusiųjų gydymo klinikinių tyrimų neatlikta, visgi palyginti tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, ir suaugusiųjų tyrimų duomenys.

Toliau esančioje lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė paaugliams (13-17 metų) nei suaugusiesiems ar nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos tik trumpalaikių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, metu. Paaugliams kliniškai reikšmingai ($\geq 7\%$) kūno svoris padidėjo dažniau, negu suaugusiems žmonėms, kurių organizme ekspozicija buvo panaši. Ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos metu paauglių kūno svorio padidėjimo dydis ir paauglių, kurių kūno svoris padidėjo kliniškai reikšmingai, dalis buvo didesni, negu trumpalaikės ekspozicijos metu.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni. Svorio padidėjimas¹³, trigliceridų koncentracijos padidėjimas¹⁴, appetito padidėjimas.
Dažni. Cholesterolio koncentracijos padidėjimas¹⁵.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni. Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni. Burnos džiūvimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni. Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Labai dažni. Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas¹⁶.

¹³ Svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio kūno svorio (kg) po trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 22 dienos) buvo labai dažnas (40,6 %), $\geq 15\%$ pradinio kūno svorio – dažnas (7,1 %) ir $\geq 25\%$ – dažnas (2,5 %). Dėl ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos 89,4 % paauglių kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, 55,3 % paauglių – $\geq 15\%$ ir 29,1 % paauglių – $\geq 25\%$.

¹⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,016 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l), o ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius ($\geq 1,016$ – $< 1,467$ mmol/l) iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Normalios pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius (< 4,39 mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 5,17$ mmol/l) nustatytas dažnai. Ribinės pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17$ – $6,2$ mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2$ mmol/l) buvo labai dažnas.

¹⁶ Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistemoje.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai ($> 10\%$) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrija, įvairūs ekstrapiramidiniai simptomai, sąmonės slopinimas nuo sedacijos iki komos.

Kitos kliniškai reikšmingos perdozavimo pasekmės yra kliedėjimas, traukuliai, koma, galimas piktybinis neurolepsinis sindromas, kvėpavimo slopinimas, aspiracija, hipertenzija ar hipotenzija, širdies aritmijos ($< 2\%$ perdozavimo atvejų) ir širdies bei kvėpavimo sustojimas. Pasitaikė mirties atvejų, kai buvo iš karto suvartota tik 450 mg, tačiau pacientas iš karto išgėrės, maždaug 2 g olanzapino, išgyveno.

Gydymas

Specifinio olanzapino priešnuodžio nėra. Nerekomenduojama sukelti vėmimą. Reikia taikyti standartinį apsinuodijimo gydymą (t. y. plauti skrandį, skirti aktyvintos anglies). Kartu vartojama aktyvintoji anglis 50-60 % sumažina išgerto olanzapino biologinį prieinamumą.

Atsižvelgiant į klinikinę būklę, būtina pradėti simptominį gydymą ir stebeti gyvybines organų funkcijas, gydyti hipotenziją ir kolapsą bei užtikrinti kvėpavimo funkciją. Negalima vartoti epinefrino, dopamino ir kitų simpatomimetikų, kuriems būdingas beta agonistinis aktyvumas, nes, stimuliuojant beta adrenoreceptorius, gali sustiprėti hipotenzija. Reikia nuolat tirti širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, kad būtų nustatytos galimos aritmijos. Pacientą reikia atidžiai stebeti tol, kol išnyks simptomai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – neuroleptikai, diazepinai, oksazepinai, tiazepinai ir oksepinai, ATC kodas – N05A H03.

Farmakodinaminis poveikis

Olanzapinas yra antipsichozinis, slopinantis maniją ir stabilizuojantis nuotaiką vaistas, plačiai farmakologiškai veikiantis daugelį receptorų sistemų.

Iki klinikiniai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ($K_i < 100 \text{ nM}$) serotonino 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamino D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerginiams muskarino M_{1-M₅}, α₁ adrenerginiams ir histamino H₁ receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profilį. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotonino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotonino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams. Elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad olanzapinas selektyviai mažina mezolimbinių (A10) dopaminerginių neuronų iškrovą ir beveik neveikia motorines funkcijas reguliuojančios dryžuotojo kūno (A9) sistemos. Olanzapino dozės, slopinančios salyginį vengimo refleksą (testas antipsichoziniams poveikiui įvertinti), yra mažesnės negu sukeliančios katalepsiją (nepageidaujamo motorikos poveikio indikatorius). Atliekant „anksiolitinį“ testą, skirtingai negu kai kurie kiti antipsichoziniai vaistai, olanzapinas padidina atsaką.

Sveikiems savanoriams, išgėrusiems vienkartinę 10 mg olanzapino dozę, pozitronų emisijos tomografijos (PET) būdu buvo nustatyta, kad daugiau olanzapino prisijungė prie 5 HT_{2A} receptorų negu prie dopamino D₂ receptorų. Be to, vieno fotono (vieno protono) emisinė kompiuterinė tomografija (angl., *Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT]*) tyrimo su šizofrenija sergančiaisiais metu nustatyta, kad sėkmingai olanzapinu gydomų pacientų dryžuotajame kūne buvo

mažiau užimtų D₂ receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klozapinu gydomų pacientų.

Klinikinis veiksmingumas

Dviejuose iš dviejų placebo ir dviejuose iš trijų lyginamuosiuose kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems daugiau nei 2 900 šizofrenija sergantiems pacientams su teigiamais ir neigiamais simptomais olanzapinas statistiškai patikimai sumažino ir vienus, ir kitus simptomus.

Tarptautiniame palyginamajame klinikiniame tyrime, atliktame dvigubai aklu būdu, dalyvavo 1 481 pacientas, sergantis šizofrenija, šizoafektiniu ar panašiu sutrikimu, kuriems buvo įvairaus laipsnio asocijuotų depresijos simptomų (prieš gydymą vidutinis rodiklis pagal Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalę buvo 16,6). Prospektivyi antrinė nuotaikos skalės rodiklių prieš gydymą ir galutinių tyrimo rezultatų pokyčio analizė parodė statistiškai patikimą pagerėjimą ($p = 0,001$) gydant olanzapinu (-6) palyginti su haloperidoliu (-3,1).

Pacientams, sergantiems bipoliniu sutrikimu, manijos ar mišraus epizodo metu olanzapino efektyvumas buvo didesnis nei placebo ir valproato (divalproeks) slopinant manijos simptomus 3 savaites. Olanzapino efektyvumas buvo panašus kaip haloperidolio lyginant manijos ir depresijos simptomų sumažėjimo santykį per 6 ir 12 savaičių. Klinikinio tyrimo, kai buvo skiriamas litis arba valproatas mažiausiai 2 savaites, papildomai paskyrus 10 mg olanzapino (gydymas kartu su ličiu arba valproatu) manijos simptomų slopinimas buvo geresnis nei skiriant vien litį arba valproatą 6 savaites.

12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapinu, buvo atsitiktinai skirtas olanzapinas arba placebas.

Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebas nutraukė pirminį bipolarinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebą užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antrio 12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapino ir ličio deriniu, buvo atsitiktinai skirtas tik olanzapinas arba tik litis. Olanzapinas statistiškai patikimai ne blogiau nei litis nutraukė pirminį bipolarinio sutrikimo pasikartojimą (olanzapinas 30,0 %, litis 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mėnesių klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos arba mišrus epizodas buvo sėkmingai nuslopintas skiriant olanzapiną kartu su vienu iš nuotaiką stabilizuojančių vaistų (ličiu arba valproatu), ilgalaikis gydymas olanzapinu kartu su ličiu arba valproatu nebuvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už gydymą tik ličiu arba valproatu pavélinant bipolarinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaičių) ir manijos, susijusios su bipolariniu I tipo sutrikimu (3 savaičių) gydymo veiksmingumo tyrimų, kuriuose dalyvavo mažiau kaip 200 paauglių, duomenimis. Buvo vartojamos lanksčios olanzapino dozės: nuo 2,5 iki 20 mg per parą. Gydant olanzapinu, paauglių kūno svoris padidėjo reikšmingai daugiau negu suaugusių žmonių. Bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir prolaktino koncentracijų nevalgius (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) pokytis paaugliams buvo didesnis nei suaugusiesiems. Kontroliuojamųjų duomenų apie ilgalaikį poveikį ar ilgalaikį saugumą nėra (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Informacija apie ilgalaikį saugumą yra ribota, nes visų pirma yra pagrista atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija krauko plazmoje būna po 5-8 valandų. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus išgerto vaisto biologinis įsisavinimas, lyginant su pavartotu į veną, nenustatytas.

Pasiskirstymas

Maždaug 93 % olanzapino būna prisijungusio prie plazmos baltymų, kai koncentracija kraujyje yra nuo 7 ng/ml iki 1 000 ng/ml ribose. Daugiausia olanzapino prisijungia prie albumino ir α_1 rūgščiojo glikoproteino.

Biotransformacija

Olanzapinas metabolizuojamas kepenyse konjugacijos ir oksidacijos būdu. Daugiausia cirkuliuoja metabolito 10-N-gliukuronido, kuris nepraeina pro hematoencefalinį barjerą. Veikiant citochromams P450-CYP1A2 ir P450-CYP2D6, susidaro N-dezmetilo ir 2-hidroksimetilo metabolitų. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad abu metabolitai *in vivo* veikia žymiai silpniau negu olanzapinas. Todėl farmakologinis poveikis daugiausia priklauso nuo olanzapino.

Eliminacija

Sveikų asmenų galutinis išgerto olanzapino pusinės eliminacijos periodas priklausė nuo amžiaus ir lyties.

Sveikų senyvų pacientų (65 metų ir daugiau), lyginant su jaunesniais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 51,8 val. ir 33,8 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 17,5 l/val. ir 18,2 l/val.). Senyvų pacientų farmakokinetikos kintamumas atitinka jaunesnių pacientų ribas. 44 vyresniems kaip 65 metų pacientams, sergantiems šizofrenija, 5-20 mg vaisto paros dozės nebuvo susijusios su išskirtiniu nepageidaujamu poveikiu.

Moterų, lyginant su vyrais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo šiek tiek ilgesnis (atitinkamai 36,7 val. ir 32,3 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,9 l/val. ir 27,3 l/val.). Tačiau olanzapinas (5-20 mg) buvo toks pat saugus ir moterims (n = 467), ir vyrams (n = 869).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 10 ml/min.), lyginant su sveikaisiais, nustatyta tik neryškių vidutinio pusinės eliminacijos periodo (atitinkamai 37,7 val. ir 32,4 val.) ir vaisto klirenso (atitinkamai 21,2 l/val. ir 25,0 l/val.) skirtumų. Masių pusiausvyros tyrimų metu nustatyta, kad 57 % radioaktyviaja medžiaga žymėto olanzapino išskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamujų, kuriems diagnozuota kliniškai reikšminga (A [n = 5] ar B [n = 1] klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) cirozė, organizme, atskleidė nedidelį poveikį per burną pavartoto olanzapino (2,5 – 7,5 mg vienkartinės dozės) farmakokinetinėms savybėms: šiek tiek padidėjo sisteminis klirensas iš tiriamujų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizmo ir buvo greitesnė pusinė eliminacija, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (n = 3). Tiriamujų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamujų, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (0/3; 0 %).

Rūkymas

Nerūkančių pacientų (vyrų ir moterų), lyginant su rūkančiais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 38,6 val. ir 30,4 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,6 l/val. ir 27,7 l/val.).

Olanzapino klirensas yra mažesnis senyvų pacientų lyginant su jaunesniais, moterų lyginant su vyrais, ir nerūkančių lyginant su rūkančiais. Tačiau amžiaus, lyties ir rūkymo įtaka olanzapino klirensui ir pusinės eliminacijos periodui yra nedidelė lyginant su bendraisiais individų tarpusavio skirtumais.

Tiriant trijų populiacijų (baltujų, japonų ir kinų) farmakokinetikos rodiklius, skirtumų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Paaugliai (13-17 metų). Olanzapino farmakokinetika paauglių ir suaugusiųjų organizme panaši. Kinikinių tyrimų duomenimis, vidutinė olanzapino ekspozicija paauglių organizme maždaug 27 % didesnė. Demografiniai paauglių ir suaugusiųjų skirtumai yra šie: vidutinis paauglių kūno svoris yra mažesnis, mažiau paauglių rūko. Šie veiksnių gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

5.3 Ikklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjės aktyvumas, koma, drebuly, kloniniai traukuliai, seilėtekis ir nepriaugės svoris. Vidutinė mirtina dozė buvo apie 210 mg/kg pelėms ir apie 175 mg/kg žiurkėms. Šunys toleravo ir nenugaišo nuo vienkartinės dozės iki 100 mg/kg. Jiems buvo šių klinikinių reiškinių: sedacija, ataksija, drebuly, padažnėjės širdies ritmas, pasunkėjės kvépavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukelė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonę.

Kartotinių dozių toksiškumas

Trijų mėnesių tyrimų su pelėmis ir vienerių metų tyrimų su žiurkėmis bei šunimis metu buvo nustatyti šie vyraujantys poveikiai: CNS slopinimas, anticholinerginis poveikis ir periferinio kraujo pokyčiai. CNS slopinimui pasireiškė tolerancija. Nuo didelių vaisto dozių sulėtėjo augimas. Žiurkėms atsirado grįztamujų reiškinių, susijusių su padidėjusių prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštis ir pieno liaukos epitelis.

Hematologinis toksiškumas

Visų rūšių gyvūnams pakito kraujo rodikliai. Tai ir nuo dozės priklausantis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas pelėms ir nespecifinis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas žiurkėms, tačiau citotoksinio vaisto poveikio kaulų čiulpams nenustatyta. Keliems šunims, gavusiems 8 mg/kg ar 10 mg/kg per parą (bendra olanzapino ekspozicija [AUC] 12-15 kartų didesnė negu skiriant 12 mg dozę žmogui), nustatyta laikina neutropenija, trombocitopenija ar anemija. Šunų, kurių kraujyje buvo nustatyta citopenija, kaulų čiulpų kamieninės ir proliferuojančios ląstelės buvo nepakitusios.

Reprodukcinis toksiškumas

Olanzapinas neveikė teratogeniškai. Raminamas poveikis turėjo įtakos žiurkių patinų poravimuisi. 1,1 mg/kg dozė (3 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) veikė žiurkių estrogeninius ciklus, 3 mg/kg dozė (9 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) – reprodukciją. Žiurkių, kurios gavo olanzapino, palikuonių fetalinė raida sulėtėjo, jų aktyvumas laikinai sumažėjo.

Mutageniškumas

Standartiniais tyrimais, iš jų bakterijų mutacijos testais bei *in vitro* ir *in vivo* žinduolių testais, mutageninio ar klastogeninio olanzapino poveikio nenustatyta.

Kancerogeniškumas

Įvertinus tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis rezultatus, galima teigti, kad olanzapinas nėra kancerogeniškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)

Mikrokristalinė celiuliozė

Aspartamas (E 951)

Krospovidonas

Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio/aluminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28, 56, 70 ar 98 tablečių dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/004
EU/1/09/587/005
EU/1/09/587/006
EU/1/09/587/021

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m gruodis 03 d.
Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2014 m rugpjūtis 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 7,5 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĒTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 7,5 mg olanzapino (*olanzapinum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: Kiekvienoje tabletėje yra 0,35 mg aspartamo. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Geltona, apvali, plokščia, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „C“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusieji

Olanzapino skiriama šizofrenijai gydyti.

Olanzapinas veiksmingas palaikomajam gydymui, pagerėjus klinikinei būklei tiems pacientams, kuriems pradinis gydymas buvo efektyvus.

Olanzapino skiriama vidutinio sunkumo ir sunkių manijos epizodų gydymui.

Pacientams, kuriems manijos epizodų gydymas olanzapinu buvo sėkmingas, olanzapinas vartojamas bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktikai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusiesiems

Šizofrenija. Rekomenduojama pradinė olanzapino dozė yra 10 mg per parą.

Manijos epizodas. Pradinė olanzapino dozė – 15 mg vieną kartą per parą gydant tik juo ir 10 mg per parą skiriant kombinuotą gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktika. Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg per parą. Pacientams, kurių manijos epizodas yra gydomas olanzapinu, bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktinis gydymas tesiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia testi (jei reikia koregavus dozę) kartu su papildomu nuotaikos simptomų gydymu, atsižvelgiant į kliniką.

Šizofrenijos, manijos epizodo gydymo ir bipolinio sutrikimo pasikartojimų profilaktikos metu paros dozė gali būti palaipsniui koreguojama pagal ligonio klinikinę būklę i nuo 5 mg iki 20 mg per parą ribose. Didinti dozē iki didesnės nei rekomenduojama pradinė patariama tik kruopščiai kartotinai įvertinus klinikinę ligonio būklę ir paprastai turi būti atliekamas ne trumpesniais kaip 24 valandų intervalais. Olanzapiną galima skirti nepriklausomai nuo valgio, kadangi maistas neveikia jo absorbcijos. Nutraukti gydymą olanzapinu reikia palaipsniui mažinant dozę.

Specialiųjų populiacijų pacientams

Senyvi žmonės

Senyvo amžiaus pacientams mažesnė pradinė dozė (5 mg per parą) paprastai nerekomenduojama, tačiau, atsižvelgiant į tam tikrus klinikinius faktorius, ją kartais tenka skirti 65 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

Šiemis pacientams rekomenduojama skirti mažesnę (5 mg) pradinę dozę. Esant vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumui (cirozė, A ar B Child-Pugh klasė), reikia skirti 5 mg pradinę dozę, kurią galima didinti labai atsargiai.

Rūkantys pacientai

Nerūkantiems pacientams pradinės dozės ir dozių intervalų nereikia keisti. Rūkymas gali skatinti olanzapino metabolizmą. Rekomenduojama stebeti klinikinę būklę ir, prieikus, apsvarstyti olanzapino dozės didinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

-
Kai yra daugiau nei vienas veiksnys, galintis lėtinti metabolizmą (moteriška lytis, senyvas amžius, nerūkymas), turi būti sprendžiamas mažesnės pradinės dozės skyrimas. Prieikus tokiemis pacientams dozė galima atsargiai didinti.

(Žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Olanzapino nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka. Trumpalaikių tyrimų su paaugliais metu nustatyta didesnis kūno svorio padidėjimas, didesni lipidų ir prolaktino koncentracijų pokyčiai nei tyrimų su suaugusiais pacientais metu (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Pacientai, kuriems nustatyta uždaro kampo glaukomos rizika.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Antipsichoziniai vaistiniai preparatai gydomų pacientų klinikinę būklę gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaičių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebeti.

Su demencija susijusios psichožes ir (arba) elgesio sutrikimai

Olanzapino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pasireiškia su demencija susiję psichožė ir (arba) elgesio sutrikimai, nes padidėja mirtingumas ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų rizika. Placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (6-12 savaičių trukmės) su senyvais (vidutinis amžius 78 metai) sergančiais demencija su psichoze ir (arba) elgesio sutrikimais pacientais, gydytų olanzapinu pacientų mirčių dažnis buvo 2 kartus didesnis nei gavusių placebą (atitinkamai 3,5 %, palyginti su 1,5 %). Didesnis mirčių dažnis nebuvo susijęs su olanzapino doze (vidutinė paros dozė 4,4 mg) ar gydymo trukme. Šios grupės pacientų mirtingumo dažnio padidėjimą gydant olanzapinu gali lemti tokie rizikos veiksniai kaip amžius > 65 metų, disfagija, sedacija, mitybos sutrikimai ir dehydratacija, plaučių ligos (t.y. pneumonija su aspiracija arba be jos), arba kartu vartojami benzodiazepinai. Tačiau mirčių dažnis olanzapinu gydytų pacientų grupėje buvo didesnis negu gavusių placebą pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksniių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujamų cerebrovaskulinų reiškinį (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priešpuoliai), išskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebą (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %). Visi olanzapiną ir placebą vartojo pacientai, patyrę cerebrovaskulinų reiškinį, turėjo rizikos

veiksnių. Buvo pripažinta, kad > 75 metų amžius ir kraujagyslinė / mišri demencija gydant olanzapinu yra NCVR rizikos veiksnių. Šiu tyrimu metu olanzapino veiksmingumas nebuvo nustatytas.

Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltomis psichozėms gydinti Parkinsono liga sergantiems pacientams. Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad skiriant olanzapiną labai dažnai ir dažniau nei placebo grupėje (žr. 4.8 skyrių) Parkinsono ligos simptomai pasunkėjo ir atsirado halucinacijų bei olanzapinas nebuvo veiksmingesnis, palyginti su placebo, gydant psichozės simptomus. Šių klinikinių tyrimų metu iš anksto buvo reikalaujama, kad ligos būklė būtų stabili vartojant mažiausias veiksmingesias vaistinių preparatų Parkinsono ligai gydinti (dopamino agonistų) dozes ir visų klinikinių tyrimų metu nebūtų keičiami nei vaistiniai preparatai Parkinsono ligai gydinti, nei jų dozės. Gydymas olanzapinu buvo pradėtas nuo 2,5 mg per parą ir tyrėjų nuožiūra titruojamas iki didžiausios 15 mg paros dozės.

Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)

PNS – tai gyvybei pavojingas būklė, kuria sukelia antipsichoziniai vaistiniai preparatai. Žinomi reti atvejai, kai ši sindromą sukėlė olanzapinas. PNS kliniškai pasireiškia hiperpireksija, raumenų rigidiškumu, sutrikusia psichika ir autonominės nervų sistemos nestabilumu (nenormaliai pulsu ir kraujospūdžiu, tachikardija, prakaitavimu ir širdies ritmo sutrikimu). Taip pat gali padidėti kreatino fosfokinazės koncentracija, pasireikšti mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Pasireiškus klinikiniams PNS simptomams ar be priežasties labai padidėjus kūno temperatūrai, bet nenustačius papildomų klinikinių PNS požymių, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, išskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš jų prieš tai padidėjo kūno svoris, kas galėjo būti predisponuojančiu veiksniu. Gydymo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebeti, ar antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliarai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliarai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 4, 8 ir 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas ketvirtę.

Lipidų pokyčiai

Placebo kontroliuojamų tyrimų metu olanzapinu gydomiems pacientams atsirado nepageidaujami lipidų pokyčiai (žr. 4.8 skyrių). Lipidų pokyčius reikia atitinkamai kontroliuoti, ypatingai tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems pacientams reikia reguliarai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

Anticholinerginis poveikis

Olanzapinas *in vitro* veikia anticholinergiskai, tačiau klinikinių tyrimų patirtis rodo, kad šių reiškinii būna retai. Kadangi dar yra mažai klinikinės patirties olanzapinu gydant ligonius, sergančius ir kitomis ligomis, todėl jų reikia atsargiai skirti tiems asmenims, kuriems yra prostatos hipertrofija, paralyžinis žarnų nepraeinamumas ar panaši būklė.

Kepenų funkcija

Dažnai, ypač gydymo pradžioje, buvo stebimas laikinas besimptominis kepenų aminotransferazių ALT, AST aktyvumo padidėjimas. Atsargiai vaistą skirti ir atlikti pakartotiną tyrimą pacientams, kuriems padidėjės ALT ir (ar) AST aktyvumas, yra kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, būklė,

susijusi su ribotu kepenų funkcijos rezervu, taip pat gydomiems hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Diagnozavus hepatitą (įskaitant hepatoceliularinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažaidą), gydymą olanzapinu nutraukti.

Neutropenija

Olanzapino atsargiai skiriama pacientams, kurių leukocitų ir (ar) neutrofilų skaičius dėl bet kokios priežasties yra sumažėjęs, vartojantiems neutropeniją sukeliančius vaistus, pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs vaistų sukeltas kaulų čiulpų slopinimas (toksišumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlus i kita liga, spindulinis gydymas ar chemoterapija, taip pat tiems asmenims, kuriems yra hipereozinofilinės būklės ar mieloproliferacinė liga. Skiriant olanzapiną kartu su valproatu, dažnai pastebėta neutropenija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Staigiai nutraukus gydymą olanzapinu, retai (nuo $\geq 0,01\%$ iki $< 0,1\%$) buvo pranešta apie ūminiu simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebilio, nerimo, pykinimo ar vėmimo, atsiradimą.

QT intervalas

Klinikinių tyrimų metu kliniškai reikšmingas QTc intervalo pailgėjimas (Fridericia QT korekcija [$QTcF \geq 500$ milisekundžių [msek] bet kuriuo metu po bazinio dydžio nustatymo pacientams, kurių bazinis $QTcF < 500$ msek) olanzapinu gydytiems pacientams buvo nedažnas (nuo 0,1 % iki 1 %), jokių reikšmingų su tuo susijusių nepageidaujamų širdies reiškinių skirtumų, palyginant su placebo, nebuvo. Tačiau olanzapiną reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, ilginančiais QTc intervalą, ypač senyviems pacientams, taip pat asmenims, kuriems yra įgimtas ilgo QT sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, širdies hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnezemija.

Tromboembolija

Gauta nedažnų pranešimų ($\geq 0,1\%$ ir $< 1\%$ atvejų) apie tai, kad gydymas olanzapinu buvo susijęs su venų tromboembolija. Priežastinio ryšio tarp gydymo olanzapinu ir venų tromboembolijos nenustatyta. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad šizofrenija sergantys pacientai dažnai turi venų tromboembolijos rizikos veiksnių, reikia nustatyti visus galimus venų tromboembolijos rizikos veiksnius (pvz., pacientų imobilizacija) ir imtis profilaktinių priemonių.

Bendrasis poveikis CNS

Olanzapinas tiesiogiai veikia CNS, todėl ypač atsargiai ji reikia vartoti kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais ir alkoholiu. *In vitro* jis veikia antagonistiskai dopaminui, todėl gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

Traukuliai

Olanzapiną atsargiai skirti asmenims, kuriems yra buvę traukulių arba yra traukulių slenkstį mažinančią veiksnių. Pranešta, kad olanzapinu gydomiems pacientams traukuliai pasireiškia nedažnai, dažniausiai tuomet, kai traukulių yra buvę anksčiau arba yra traukulių rizikos veiksnių.

Vėlyvoji diskinezija

Vienerių metų ir trumpesni lyginamieji tyrimai parodė, kad olanzapinas statistiškai patikimai rečiau sukelia diskineziją. Vėlyvosios diskinezijos rizika didėja gydant ilgai, todėl, atsiradus jos požymiams, reikia spręsti, ar mažinti vaisto dozę ar jo nebevartoti. Šie simptomai gali laikinai pablogėti ar net ir atsirasti nutraukus.

Ortostatinė hipotenzija

Olanzapino klinikinių tyrimų metu kai kuriems senyviems pacientams stebėta ortostatinė hipotenzija. Todėl vyresniems kaip 65 metų pacientams rekomenduojama periodiškai matuoti kraujospūdį.

Staigi kardinalinė mirtis

Po olanzapino patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientų, vartojančių olanzapiną, staigios mirties atvejus. Remiantis retrospektyviojo stebėjimo kohortos tyrimo duomenimis, daroma prielaida, kad pacientams, vartojantiems olanzapiną, staigios mirties rizika yra maždaug du kartus didesnė nei

antipsichozinių vaistinių preparatų nevartojantiems pacientams. Šio tyrimo duomenimis, olanzapino keliamą riziką buvo panaši į riziką, kurią kelia atipiniai antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įtraukti į jungtinę analizę.

Vaikų populiacija

Olanzapinas nevartojamas vaikams ir paaugliams gydyti. Tyrimų, kuriuose dalyvavo 13-17 metų pacientai, metu pasireiškė įvairios nepageidaujančios reakcijos, išskaitant svorio padidėjimą, medžiagų apykaitos pokyčius ir prolaktino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Fenilalaninas

Olanzapine Glenmark sudėtyje yra medžiagos, iš kurios susidaro fenilalaninas. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija.

4.5 Sąveika su kita vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlirkti tik suaugusiesiems.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

Olanzapiną metabolizuojant CYP1A2, todėl medžiagos, kurios specifiškai indukuoja ar slopinā šī izofermentą, gali veikti olanzapino farmakokinetiką.

CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolismą gali greitinti rūkymas ir karbamazepinas, kurie gali mažinti šio vaisto koncentraciją. Olanzapino klirensas padidėja nedaug ar vidutiniškai. Dėl to klinikinių pasekmių paprastai nebūna, tačiau rekomenduojama stebeti paciento būklę ir prireikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopinā olanzapino metabolismu. Fluvoksaminā vartojoančioms nerūkančiom moterims olanzapino C_{max} vidutiniškai padidėjo 54 %, o jį vartojantiems rūkantiems vyrams – 77 %. Olanzapino plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) vidutiniškai padidėjo atitinkamai 52 % ir 108 %. Pacientams, vartojantiems fluvoksaminą ar bet kuri kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozēs sumažinimą.

Sumažėjės biologinis prieinamumas

Geriamojo olanzapino biologinį prieinamumą 50-60 % sumažina kartu vartojama aktyvinta anglis, todėl ją reikia skirti 2 valandas prieš arba po olanzapino vartojimo.

Fluoksetinas (CYP2D6 inhibitorius), vienkartinės antacidinių vaistų (aliuminio, magnio) ar cimetidino dozēs reikšmingai olanzapino farmakokinetikos nekeičia.

Galimas olanzapino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Olanzapinas gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

In vitro olanzapinas neslopina pagrindinių CYP450 izofermentų (pvz., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4), todėl specifinės sąveikos nesitikima. Tai patvirtinta ir tyrimai *in vivo*, kurių metu nepastebėta šiu aktyvių medžiagų: triciklių antidepressantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamo (CYP3A4 ir 2C19) – metabolizmo slopinimo.

Sąveikos nepastebėta ir olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar biperidenu.

Stebint terapinę valproato plazmos koncentraciją nenustatyta, kad reikėtų koreguoti valproato dozę pradėjus kartu skirti olanzapiną.

Bendrasis poveikis CNS

Reikia atsargiai gydyti pacientus, kurie geria alkoholio arba vartoja vaistinių preparatų, galinčių slopinti centrinę nervų sistemą

Olanzapiną vartoti kartu su vaistiniai preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniai preparatais, ilginančiais QTc intervalą, reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Néra adekvačių ir gerai kontroliuojamų olanzapino poveikio nėščiajai tyrimų. Ši vaistą vartojančią moterį reikia įspėti, kad ji praneštų savo gydytojui, jei pastojo ar ketina pastoti. Dar néra pakankamai duomenų apie šio vaisto poveikį žmogaus vaisiui, todėl nėščiosioms jo galima skirti tik tuomet, kai laukiamas nauda pateisins galimą riziką vaisiui.

Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (išskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, išskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtinti. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo distreso irapsunkinto žindymo atvejus. Todėl tokį naujagimių būklę reikia atidžiai stebeti.

Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikij žindančiomis moterimis buvo nustatyta, kad olanzapino patenka į motinos pieną. Kai vaisto koncentracija plazmoje pastovi, vidutinė kūdikio ekspozicija (mg/kg) yra 1,8 % motinos olanzapino dozės (mg/kg). Pacientėms reikia patarti, kad, vartodamos olanzapiną, kūdikio nežindytų.

Vaisingumas

Poveikis vaisingumui nežinomas (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie ikiklinikinių tyrimų duomenis).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Olanzapinas gali sukelti mieguistumą ir galvos svaigimą, todėl jį vartojantys asmenys turi būti atsargūs valdydami mechanizmus ir vairuodami.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė $\geq 1\%$ pacientų), susijusios su olanzapino vartojimu, buvo somnolencija, kūno svorio padidėjimas, eozinofilija, prolaktino, cholesterolio, gliukozės ir trigliceridų koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), gliukozurija, apetito padidėjimas, galvos svaigimas, akatizija, parkinsonizmas, leukopenija, neutropenia (žr. 4.4 skyrių), diskinezija, ortostatinė hipotenzija, anticholinerginis poveikis, trumpalaikis simptomų nesukeliantis kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), išbėrimas, astenija, nuovargis, karščiavimas, artralgija, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas, didelis gama gliutamiltransferazės aktyvumas, didelė šlapimo rūgšties koncentracija, didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ir edema.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių tyrimų duomenys, gauti iš pavienių pranešimų ir klinikinių tyrimų. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
	Eozinofilija Leukopenija ¹⁰ Neutropenija ¹⁰		Trombocitopenija ¹¹	
Imuninės sistemos sutrikimai				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos ¹¹		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Svorio padidėjimas ¹	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas ^{2,3} Gliukozės koncentracijos padidėjimas ⁴ Trigliceridų koncentracijos padidėjimas ^{2,5} Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis miršt lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervų sistemos sutrikimai				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija ⁶ Parkinsonizmas ⁶ Diskinezija ⁶	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukiliu arba nustatyta rizikos veiksnių ¹¹ Distonija (išskaitant okulogiraciją) ¹¹ Vėlyvoji diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Mikčiojimas ¹¹ Neramių kojų sindromas ¹¹	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) ¹² Nutraukimo simptomai ^{7,12}	
Širdies sutrikimai				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių virpejimas,	

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
			staigi mirtis (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	
Kraujagyslių sutrikimai				
Ortostatinė hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (įskaitant plaučių embolią ir gilių venų trombozę) (žr.4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
		Kraujavimas iš nosies ⁹		
Virškinimo trakto sutrikimai				
	Lengvas, trumpalaikis anticholinerginis poveikis, įskaitant vidurių užkietėjimą ir burnos džiūvimą	Pilvo pūtimas ⁹ Seilių hipersekrecija ¹¹	Pankreatitas ¹¹	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
	Trumpalaikis, simptomų nesukeliantis kepenų aminotransferazių (ALT, AST) suaktyvėjimas, ypač gydymo pradžioje (žr. 4.4 skyrių)		Hepatitis (įskaitant kepenų ląstelių, cholestazinį ar mišrų kepenų pažeidimą) ¹¹	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
	Išbėrimas	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija Alopecija		
				Vaistinio preparato sukelta reakcija, pasireiškianti su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
	Artralgija ⁹		Rabdomiolizė ¹¹	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
		Šlapimo nelaiikymas, šlapimo susilaikymas Sunkumas pradėti šlapintis ¹¹		

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu				
				Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiams (žr. 4.6 skyrių).
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				
	Erekcijos funkcijos sutrikimas vyrams, lytinio potraukio sumažėjimas moterims ir vyrams	Amenorėja, krūtų padidėjimas, galaktorėja moterims, ginekomastija / krūtų padidėjimas vyrams	Priapizmas ¹²	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietas pažeidimai				
	Astenija Nuovargis Edema Karščiavimas ¹⁰			
Tyrimai				
Prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas ⁸	Šarminės fosfatazės suaktyvėjimas ¹⁰ Didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ¹¹ Didelis gama gliutamil-transferazės aktyvumas ¹⁰ Didelė šlapimo rūgšties koncentracija ¹⁰	Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas		

¹ Neprisklausomai nuo pradinio kūno masės indekso (KMI), kliniškai reikšmingai kūno svoris padidėjo visiems tiriamiesiems. Dėl trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 47 dienos) kūno svoris $\geq 7\%$, palyginti su pradiniu, padidėjo labai dažnai (22,2 %), $\geq 15\%$ – dažnai (4,2 %) ir $\geq 25\%$ – nedažnai (0,8 %). Dėl ilgalaikės ekspozicijos (ne trumpesnės kaip 48 savaitės) kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ ir $\geq 25\%$ labai dažnai (atitinkamai 64,4 %, 31,7 % ir 12,3 %).

² Pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kiekiu padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

³ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,17 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17-6,2 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,56 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės gliukozės koncentracijos nevalgius ($\geq 5,56-7 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁵ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,69 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės (\geq 2,26 mmol/l). Ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius (\geq 1,69-< 2,26 mmol/l) padidėjimas iki didelės (\geq 2,26 mmol/l) buvo labai dažnas.

⁶ Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojuusių placebo. Olanzapiną vartojuusiems pacientams rečiau negu vartojuusiems titruotą haloperidolio dozę pasireiškė parkinsonizmas, akatizija ir distonija. Nesant išsamios informacijos apie jau buvusius ūminius ar vėlyvuosius ekstrapiramidinius judėjimo sutrikimus, šiuo metu negalima teigti, kad olanzapinas rečiau sukelia vėlyvają diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

⁷ Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiu: prakaitavimas, nemiga, drebuly, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

⁸ Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradedant gydymą buvo normali, prolaktino koncentracijos plazmoje vartojant olanzapiną viršijo viršutinę normos ribą. Daugumai šių pacientų koncentracijos padidėjimas buvo lengvas ir viršutinę normos ribą viršijo mažiau kaip du kartus.

⁹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas klinikinių tyrimų metu, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹⁰ Kaip įvertinta pagal klinikinių tyrimų metu išmatuotus rodmenis, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹¹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnis apskaičiuotas, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹² Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnio 95 % pasikliautinojo intervalo viršutinė riba apskaičiuota remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

Ilgalaikė (mažiausiai 48 savaičių) ekspozicija

Pacientų, kuriems atsirado nepageidaujamas kliniškai reikšmingas kūno svorio padidėjimas arba gliukozės, bendro/MTL/DTL cholesterolio ar trigliceridų kiekio pokytis, dalis laikui bėgant didėjo. Suaugusiems pacientams, baigusiems 9-12 mėnesių gydymą, vidutinis gliukozės kiekis kraujyje padidėjimo greitis maždaug po 6 gydymo mėnesių sulėtėdavo.

Papildoma informacija apie specialiųjų grupių pacientus

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo demencija sergantys senyvi pacientai, parodė mirčių ir cerebrovaskulinį nepageidaujamą reakciją padažnėjimą gydant olanzapinu, palyginti su placebo vartojimu (žr. 4.4 skyrių). Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su olanzapino vartojimu, šios grupės pacientams buvo eisenos sutrikimai ir pargriuvimai. Dažnai pasireiškė pneumonija, kūno temperatūros padidėjimas, letargija, eritema, regos haliucinacijos ir šlapimo nelaiumas.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė vaistų (dopamino agonistų) sukelta psichozė, susijusi su Parkinsono liga, duomenimis, dažnai ir dažniau nei vartojant placebo, pasunkėjo parkinsoniniai simptomai ir atsirado haliucinacijų.

Vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys bipoline manija, duomenimis, kartu su olanzapinu vartojant valproato, neutropenija pasireiškė 4,1 % atvejų. Galimas skatinamasis veiksnyς gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (\geq 10 %) drebuly, burnos džiūvimas, apetito ir svorio padidėjimas. Taip pat dažnai

stebėtas kalbos sutrikimas. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar divalproeksu, svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio svorio gydymo metu (iki 6 savaičių) nustatytas 17,4 % pacientų. Ilgalaikis (iki 12 mėnesių) olanzapino vartojimas atkryčio profilaktikai pacientams, kuriems diagnozuotas bipolinis sutrikimas, 39,9 % pacientų buvo susijęs su kūno svorio padidėjimu $\geq 7\%$ pradinio svorio.

Vaikų populiacija

Olanzapinu vaikai ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai negydomi. Palyginamujų paauglių ir suaugusiųjų gydymo klinikinių tyrimų neatlikta, visgi palyginti tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, ir suaugusiųjų tyrimų duomenys.

Toliau esančioje lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė paaugliams (13-17 metų) nei suaugusiesiems ar nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos tik trumpalaikių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, metu. Paaugliams kliniškai reikšmingai ($\geq 7\%$) kūno svoris padidėjo dažniau, negu suaugusiems žmonėms, kurių organizme ekspozicija buvo panaši. Ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos metu paauglių kūno svorio padidėjimo dydis ir paauglių, kurių kūno svoris padidėjo kliniškai reikšmingai, dalis buvo didesni, negu trumpalaikės ekspozicijos metu.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni. Svorio padidėjimas¹³, trigliceridų koncentracijos padidėjimas¹⁴, appetito padidėjimas.
Dažni. Cholesterolio koncentracijos padidėjimas¹⁵.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni. Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni. Burnos džiūvimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni. Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Labai dažni. Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas¹⁶.

¹³ Svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio kūno svorio (kg) po trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 22 dienos) buvo labai dažnas (40,6 %), $\geq 15\%$ pradinio kūno svorio – dažnas (7,1 %) ir $\geq 25\%$ – dažnas (2,5 %). Dėl ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos 89,4 % paauglių kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, 55,3 % paauglių – $\geq 15\%$ ir 29,1 % paauglių – $\geq 25\%$.

¹⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,016 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l), o ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius ($\geq 1,016$ – $< 1,467$ mmol/l) iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Normalios pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius (< 4,39 mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 5,17$ mmol/l) nustatytas dažnai. Ribinės pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17$ – $6,2$ mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2$ mmol/l) buvo labai dažnas.

¹⁶ Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai ($> 10\%$) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrija, įvairūs ekstrapiramidiniai simptomai, sąmonės slopinimas nuo sedacijos iki komos.

Kitos kliniškai reikšmingos perdozavimo pasekmės yra kliedėjimas, traukuliai, koma, galimas piktybinis neurolepsinis sindromas, kvėpavimo slopinimas, aspiracija, hipertenzija ar hipotenzija, širdies aritmijos ($< 2\%$ perdozavimo atvejų) ir širdies bei kvėpavimo sustojimas. Pasitaikė mirties atvejų, kai buvo iš karto suvartota tik 450 mg, tačiau pacientas iš karto išgėrės, maždaug 2 g olanzapino, išgyveno.

Gydymas

Specifinio olanzapino priešnuodžio nėra. Nerekomenduojama sukelti vėmimą. Reikia taikyti standartinį apsinuodijimo gydymą (t. y. plauti skrandį, skirti aktyvintos anglies). Kartu vartojama aktyvintoji anglis 50-60 % sumažina išgerto olanzapino biologinį prieinamumą.

Atsižvelgiant į klinikinę būklę, būtina pradėti simptominį gydymą ir stebeti gyvybines organų funkcijas, gydyti hipotenziją ir kolapsą bei užtikrinti kvėpavimo funkciją. Negalima vartoti epinefrino, dopamino ir kitų simpatomimetikų, kuriems būdingas beta agonistinis aktyvumas, nes, stimuliuojant beta adrenoreceptorius, gali sustiprėti hipotenzija. Reikia nuolat tirti širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, kad būtų nustatytos galimos aritmijos. Pacientą reikia atidžiai stebeti tol, kol išnyks simptomai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – neuroleptikai, diazepinai, oksazepinai, tiazepinai ir oksepinai, ATC kodas – N05A H03.

Farmakodinaminis poveikis

Olanzapinas yra antipsichozinis, slopinantis maniją ir stabilizuojantis nuotaiką vaistas, plačiai farmakologiškai veikiantis daugelį receptorų sistemų.

Iliklininiai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ($K_i < 100 \text{ nM}$) serotoninino 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamino D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerginiams muskarino M₁-M₅, α₁ adrenerginiams ir histamino H₁ receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profilį. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotoninino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotoninino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams. Elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad olanzapinas selektyviai mažina mezolimbinių (A10) dopaminerginių neuronų iškrovą ir beveik neveikia motorines funkcijas reguliuojančios dryžuotojo kūno (A9) sistemos. Olanzapino dozės, slopinančios salyginį vengimo refleksą (testas antipsichoziniams poveikiui įvertinti), yra mažesnės negu sukeliančios katalepsiją (nepageidaujamo motorikos poveikio indikatorius). Atliekant „anksiolitinį“ testą, skirtingai negu kai kurie kiti antipsichoziniai vaistai, olanzapinas padidina atsaką.

Sveikiems savanoriams, išgėrusiems vienkartinę 10 mg olanzapino dozę, pozitronų emisijos tomografijos (PET) būdu buvo nustatyta, kad daugiau olanzapino prisijungė prie 5 HT_{2A} receptorų negu prie dopamino D₂ receptorų. Be to, vieno fotono (vienu protonu) emisinė kompiuterinė tomografija (angl., *Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT]*) tyrimo su šizofrenija sergančiaisiais metu nustatyta, kad sėkmingai olanzapinu gydomų pacientų dryžuotajame kūne buvo

mažiau užimtų D₂ receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klozapinu gydomų pacientų.

Klinikinis veiksmingumas

Dviejuose iš dviejų placebo ir dviejuose iš trijų lyginamuosiuose kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems daugiau nei 2 900 šizofrenija sergantiems pacientams su teigiamais ir neigiamais simptomais olanzapinas statistiškai patikimai sumažino ir vienus, ir kitus simptomus.

Tarptautiniame palyginamajame klinikiniame tyrime, atliktame dvigubai aklu būdu, dalyvavo 1 481 pacientas, sergantis šizofrenija, šizoafektiniu ar panašiu sutrikimu, kuriems buvo įvairaus laipsnio asocijuotų depresijos simptomų (prieš gydymą vidutinis rodiklis pagal Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalę buvo 16,6). Prospektivyi antrinė nuotaikos skalės rodiklių prieš gydymą ir galutinių tyrimo rezultatų pokyčio analizė parodė statistiškai patikimą pagerėjimą ($p = 0,001$) gydant olanzapinu (-6) palyginti su haloperidoliu (-3,1).

Pacientams, sergantiems bipoliniu sutrikimu, manijos ar mišraus epizodo metu olanzapino efektyvumas buvo didesnis nei placebo ir valproato (divalproeks) slopinant manijos simptomus 3 savaites. Olanzapino efektyvumas buvo panašus kaip haloperidolio lyginant manijos ir depresijos simptomų sumažėjimo santykį per 6 ir 12 savaičių. Klinikinio tyrimo, kai buvo skiriamas litis arba valproatas mažiausiai 2 savaites, papildomai paskyrus 10 mg olanzapino (gydymas kartu su ličiu arba valproatu) manijos simptomų slopinimas buvo geresnis nei skiriant vien litį arba valproatą 6 savaites.

12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapinu, buvo atsitiktinai skirtas olanzapinas arba placebas.

Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebas nutraukė pirminį bipolarinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebą užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antrio 12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapino ir ličio deriniu, buvo atsitiktinai skirtas tik olanzapinas arba tik litis. Olanzapinas statistiškai patikimai ne blogiau nei litis nutraukė pirminį bipolarinio sutrikimo pasikartojimą (olanzapinas 30,0 %, litis 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mėnesių klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos arba mišrus epizodas buvo sėkmingai nuslopintas skiriant olanzapiną kartu su vienu iš nuotaiką stabilizuojančių vaistų (ličiu arba valproatu), ilgalaikis gydymas olanzapinu kartu su ličiu arba valproatu nebuvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už gydymą tik ličiu arba valproatu pavélinant bipolarinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaičių) ir manijos, susijusios su bipolariniu I tipo sutrikimu (3 savaičių) gydymo veiksmingumo tyrimų, kuriuose dalyvavo mažiau kaip 200 paauglių, duomenimis. Buvo vartojamos lanksčios olanzapino dozės: nuo 2,5 iki 20 mg per parą. Gydant olanzapinu, paauglių kūno svoris padidėjo reikšmingai daugiau negu suaugusių žmonių. Bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir prolaktino koncentracijų nevalgius (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) pokytis paaugliams buvo didesnis nei suaugusiesiems. Kontroliuojamųjų duomenų apie ilgalaikį poveikį ar ilgalaikį saugumą nėra (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Informacija apie ilgalaikį saugumą yra ribota, nes visų pirma yra pagrista atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija krauko plazmoje būna po 5-8 valandų. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus išgerto vaisto biologinis įsisavinimas, lyginant su pavartotu į veną, nenustatytas.

Pasiskirstymas

Maždaug 93 % olanzapino būna prisijungusio prie plazmos baltymų, kai koncentracija kraujyje yra nuo 7 ng/ml iki 1 000 ng/ml ribose. Daugiausia olanzapino prisijungia prie albumino ir α_1 rūgščiojo glikoproteino.

Biotransformacija

Olanzapinas metabolizuojamas kepenyse konjugacijos ir oksidacijos būdu. Daugiausia cirkuliuoja metabolito 10-N-gliukuronido, kuris nepraeina pro hematoencefalinį barjerą. Veikiant citochromams P450-CYP1A2 ir P450-CYP2D6, susidaro N-dezmetilo ir 2-hidroksimetilo metabolitų. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad abu metabolitai *in vivo* veikia žymiai silpniau negu olanzapinas. Todėl farmakologinis poveikis daugiausia priklauso nuo olanzapino.

Eliminacija

Sveikų asmenų galutinis išgerto olanzapino pusinės eliminacijos periodas priklausė nuo amžiaus ir lyties.

Sveikų senyvų pacientų (65 metų ir daugiau), lyginant su jaunesniais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 51,8 val. ir 33,8 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 17,5 l/val. ir 18,2 l/val.). Senyvų pacientų farmakokinetikos kintamumas atitinka jaunesnių pacientų ribas. 44 vyresniems kaip 65 metų pacientams, sergantiems šizofrenija, 5-20 mg vaisto paros dozės nebuvo susijusios su išskirtiniu nepageidaujamu poveikiu.

Moterų, lyginant su vyrais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo šiek tiek ilgesnis (atitinkamai 36,7 val. ir 32,3 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,9 l/val. ir 27,3 l/val.). Tačiau olanzapinas (5-20 mg) buvo toks pat saugus ir moterims (n = 467), ir vyrams (n = 869).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 10 ml/min.), lyginant su sveikaisiais, nustatyta tik neryškių vidutinio pusinės eliminacijos periodo (atitinkamai 37,7 val. ir 32,4 val.) ir vaisto klirenso (atitinkamai 21,2 l/val. ir 25,0 l/val.) skirtumų. Masių pusiausvyros tyrimų metu nustatyta, kad 57 % radioaktyviaja medžiaga žymėto olanzapino išskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamujų, kuriems diagnozuota kliniškai reikšminga (A [n = 5] ar B [n = 1] klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) cirozė, organizme, atskleidė nedidelį poveikį per burną pavartoto olanzapino (2,5 – 7,5 mg vienkartinės dozės) farmakokinetinėms savybėms: šiek tiek padidėjo sisteminis klirensas iš tiriamujų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizmo ir buvo greitesnė pusinė eliminacija, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (n = 3). Tiriamujų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamujų, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (0/3; 0 %).

Rūkymas

Nerūkančių pacientų (vyrų ir moterų), lyginant su rūkančiais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 38,6 val. ir 30,4 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,6 l/val. ir 27,7 l/val.).

Olanzapino klirensas yra mažesnis senyvų pacientų lyginant su jaunesniais, moterų lyginant su vyrais, ir nerūkančių lyginant su rūkančiais. Tačiau amžiaus, lyties ir rūkymo įtaka olanzapino klirensui ir pusinės eliminacijos periodui yra nedidelė lyginant su bendraisiais individų tarpusavio skirtumais.

Tiriant trijų populiacijų (baltųjų, japonų ir kinų) farmakokinetikos rodiklius, skirtumų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Paaugliai (13-17 metų). Olanzapino farmakokinetika paauglių ir suaugusiųjų organizme panaši. Kinikinių tyrimų duomenimis, vidutinė olanzapino ekspozicija paauglių organizme maždaug 27 % didesnė. Demografiniai paauglių ir suaugusiųjų skirtumai yra šie: vidutinis paauglių kūno svoris yra mažesnis, mažiau paauglių rūko. Šie veiksnių gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

5.3 Ikklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjės aktyvumas, koma, drebuly, kloniniai traukuliai, seilėtekis ir nepriaugės svoris. Vidutinė mirtina dozė buvo apie 210 mg/kg pelėms ir apie 175 mg/kg žiurkėms. Šunys toleravo ir nenugaišo nuo vienkartinės dozės iki 100 mg/kg. Jiems buvo šių klinikinių reiškinių: sedacija, ataksija, drebuly, padažnėjės širdies ritmas, pasunkėjės kvépavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukelė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonę.

Kartotinių dozių toksiškumas

Trijų mėnesių tyrimų su pelėmis ir vienerių metų tyrimų su žiurkėmis bei šunimis metu buvo nustatyti šie vyraujantys poveikiai: CNS slopinimas, anticholinerginis poveikis ir periferinio kraujo pokyčiai. CNS slopinimui pasireiškė tolerancija. Nuo didelių vaisto dozių sulėtėjo augimas. Žiurkėms atsirado grįztamujių reiškinių, susijusių su padidėjusių prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštis ir pieno liaukos epitelis.

Hematologinis toksiškumas

Visų rūšių gyvūnams pakito kraujo rodikliai. Tai ir nuo dozės priklausantis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas pelėms ir nespecifinis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas žiurkėms, tačiau citotoksinio vaisto poveikio kaulų čiulpams nenustatyta. Keliems šunims, gavusiems 8 mg/kg ar 10 mg/kg per parą (bendra olanzapino ekspozicija [AUC] 12-15 kartų didesnė negu skiriant 12 mg dozę žmogui), nustatyta laikina neutropenija, trombocitopenija ar anemija. Šunų, kurių kraujyje buvo nustatyta citopenija, kaulų čiulpų kamieninės ir proliferuojančios ląstelės buvo nepakitusios.

Reprodukcinis toksiškumas

Olanzapinas neveikė teratogeniškai. Raminamasis poveikis turėjo įtakos žiurkių patinų poravimuisi. 1,1 mg/kg dozė (3 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) veikė žiurkių estrogeninius ciklus, 3 mg/kg dozė (9 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) – reprodukciją. Žiurkių, kurios gavo olanzapino, palikuonių fetalinė raida sulėtėjo, jų aktyvumas laikinai sumažėjo.

Mutageniškumas

Standartiniais tyrimais, iš jų bakterijų mutacijos testais bei *in vitro* ir *in vivo* žinduolių testais, mutageninio ar klastogeninio olanzapino poveikio nenustatyta.

Kancerogeniškumas

Įvertinus tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis rezultatus, galima teigti, kad olanzapinas nėra kancerogeniškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)

Mikrokristalinė celiuliozė

Aspartamas (E 951)

Krospovidonas

Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio/aluminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28, 56, 70 ar 98 tablečių dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/007

EU/1/09/587/008

EU/1/09/587/009

EU/1/09/587/022

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimodata: 2009 m. gruodžio 03 d.

Perregistravimodata: 19 2014 m. rugpjūtis 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 10 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĒTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg olanzapino (*olanzapinum*).

Pagalbinės medžiagos kurių poveikis žinomas: Kiekvienoje tabletėje yra 0,46 mg aspartamo. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Geltona, apvali, plokščia, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „OL“, o kitoje - „D“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusieji

Olanzapino skiriama šizofrenijai gydyti.

Olanzapinas veiksmingas palaikomajam gydymui, pagerėjus klinikinei būklei tiems pacientams, kuriems pradinis gydymas buvo efektyvus.

Olanzapino skiriama vidutinio sunkumo ir sunkių manijos epizodų gydymui.

Pacientams, kuriems manijos epizodų gydymas olanzapinu buvo sėkmingas, olanzapinas vartojamas bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktikai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusiesiems

Šizofrenija. Rekomenduojama pradinė olanzapino dozė yra 10 mg per parą.

Manijos epizodas. Pradinė olanzapino dozė – 15 mg vieną kartą per parą gydant tik juo ir 10 mg per parą skiriant kombinuotą gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktika. Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg per parą. Pacientams, kurių manijos epizodas yra gydomas olanzapinu, bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktinis gydymas tesiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia testi (jei reikia koregavus dozę) kartu su papildomu nuotaikos simptomų gydymu, atsižvelgiant į kliniką.

Šizofrenijos, manijos epizodo gydymo ir bipolinio sutrikimo pasikartojimų profilaktikos metu paros dozė gali būti palaipsniui koreguojama pagal ligonio klinikinę būklę i nuo 5 mg iki 20 mg per parą ribose. Didinti dozē iki didesnės nei rekomenduojama pradinė patariama tik kruopščiai kartotinai įvertinus klinikinę ligonio būklę ir paprastai turi būti atliekamas ne trumpesnais kaip 24 valandų intervalais. Olanzapiną galima skirti nepriklausomai nuo valgio, kadangi maistas neveikia jo absorbcijos. Nutraukti gydymą olanzapinu reikia palaipsniui mažinant dozę.

Specialiųjų populiacijų pacientams

Senyvi žmonės

Senyvo amžiaus pacientams mažesnė pradinė dozė (5 mg per parą) paprastai nerekomenduojama, tačiau, atsižvelgiant į tam tikrus klinikinius faktorius, ją kartais tenka skirti 65 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

Šiem pacientams rekomenduojama skirti mažesnę (5 mg) pradinę dozę. Esant vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumui (cirozė, A ar B Child-Pugh klasė), reikia skirti 5 mg pradinę dozę, kurią galima didinti labai atsargiai.

Rūkantys pacientai

Nerūkantiems pacientams pradinės dozės ir dozių intervalų nereikia keisti. Rūkymas gali skatinti olanzapino metabolismą. Rekomenduojama stebeti klinikinę būklę ir, prieikus, apsvarstyti olanzapino dozės didinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

-
Kai yra daugiau nei vienas veiksnys, galintis lėtinti metabolismą (moteriška lytis, senyvas amžius, nerūkymas), turi būti sprendžiamas mažesnės pradinės dozės skyrimas. Prieikus tokiems pacientams dozę galima atsargiai didinti.

(Žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Olanzapino nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka. Trumpalaikių tyrimų su paaugliais metu nustatyta didesnis kūno svorio padidėjimas, didesni lipidų ir prolaktino koncentracijų pokyčiai nei tyrimų su suaugusiais pacientais metu (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Pacientai, kuriems nustatyta uždaro kampo glaukomos rizika.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Antipsichoziniai vaistiniai preparatai gydomų pacientų klinikinę būklę gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaičių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebeti.

Su demencija susijusios psichozės ir (arba) elgesio sutrikimai

Olanzapino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pasireiškia su demencija susiję psichozė ir (arba) elgesio sutrikimai, nes padidėja mirtingumas ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų rizika. Placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (6-12 savaičių trukmės) su senyvais (vidutinis amžius 78 metai) sergančiais demencija su psichoze ir (arba) elgesio sutrikimais pacientais, gydytų olanzapinu pacientų mirčių dažnis buvo 2 kartus didesnis nei gavusių placebą (atitinkamai 3,5 %, palyginti su 1,5 %). Didesnis mirčių dažnis nebuvo susijęs su olanzapino doze (vidutinė paros dozė 4,4 mg) ar gydymo trukme. Šios grupės pacientų mirtingumo dažnio padidėjimą gydant olanzapinu gali lemti tokie rizikos veiksniai kaip amžius > 65 metų, disfagija, sedacija, mitybos sutrikimai ir dehidratacija, plaučių ligos (t.y. pneumonija su aspiracija arba be jos), arba kartu vartojami benzodiazepinai. Tačiau mirčių dažnis olanzapinu gydytų pacientų grupėje buvo didesnis negu gavusių placebą pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksniių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujamų cerebrovaskulinų reiškiniai (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priepluoliai), išskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebą (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %).

Visi olanzapiną ir placebą vartojo pacientai, patyrę cerebrovaskulinį reiškinį, turėjo rizikos veiksnių. Buvo pripažinta, kad > 75 metų amžius ir kraujagyslinė / mišri demencija gydant olanzapinu yra NCVR rizikos veiksnių. Šiu tyrimų metu olanzapino veiksmingumas nebuvo nustatytas.

Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltomis psichozėms gydyti Parkinsono liga sergantiems pacientams. Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad skiriant olanzapiną labai dažnai ir dažniau nei placebo grupėje (žr. 4.8 skyrių) Parkinsono ligos simptomai pasunkėjo ir atsirado haliucinacijų bei olanzapinas nebuvo veiksmingesnis, palyginti su placebo, gydant psichozės simptomus. Šių klinikinių tyrimų metu iš anksto buvo reikalaujama, kad ligos būklė būtų stabili vartojant mažiausias veiksmingesias vaistinių preparatų Parkinsono ligai gydyti (dopamino agonistų) dozes ir visų klinikinių tyrimų metu nebūtų keičiami nei vaistiniai preparatai Parkinsono ligai gydyti, nei jų dozės. Gydymas olanzapinu buvo pradėtas nuo 2,5 mg per parą ir tyrejų nuožiūra titruojamas iki didžiausios 15 mg paros dozės.

Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)

PNS – tai gyvybei pavojingas būklė, kurią sukelia antipsichoziniai vaistiniai preparatai. Žinomi reti atvejai, kai ši sindromą sukėlė olanzapinas. PNS kliniškai pasireiškia hiperpireksija, raumenų rigidiškumu, sutrikusia psichika ir autonominės nervų sistemos nestabilumu (nenormaliais pulsu ir kraujospūdžiu, tachikardija, prakaitavimu ir širdies ritmo sutrikimu). Taip pat gali padidėti kreatino fosfokinazės koncentracija, pasireikštį mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Pasireiškus klinikiniams PNS simptomams ar be priežasties labai padidėjus kūno temperatūrai, bet nenustačius papildomų klinikinių PNS požymių, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, išskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis mirčių lēmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš jų prieš tai padidėjo kūno svoris, kas galėjo būti predisponuojančiu veiksniu. Gydymo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebeti, ar antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliuria, polifagija, silpnumas), ir reguliarai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kieko kraujyje kontrolė. Reikia reguliarai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 4, 8 ir 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas ketvirtį.

Lipidų pokyčiai

Placebo kontroliuojamų tyrimų metu olanzapinu gydomiems pacientams atsirado nepageidaujami lipidų pokyčiai (žr. 4.8 skyrių). Lipidų pokyčius reikia atitinkamai kontroliuoti, ypatingai tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems pacientams reikia reguliarai sekti lipidų kiekių kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatai gaires, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

Anticholinerginis poveikis

Olanzapinas *in vitro* veikia anticholinergiskai, tačiau klinikinių tyrimų patirtis rodo, kad šių reiškinii būna retai. Kadangi dar yra mažai klinikinės patirties olanzapinu gydant lagonius, sergančius ir kitomis ligomis, todėl ji reikia atsargiai skirti tiems asmenims, kuriems yra prostatos hipertrofija, paralyžinis žarnų nepraeinamumas ar panaši būklė.

Kepenų funkcija

Dažnai, ypač gydymo pradžioje, buvo stebimas laikinas besimptominis kepenų aminotransferazių ALT, AST aktyvumo padidėjimas. Atsargiai vaistą skirti ir atliki pakartotiną tyrimą pacientams,

kuriems padidėjės ALT ir (ar) AST aktyvumas, yra kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, būklė, susijusi su ribotu kepenų funkcijos rezervu, taip pat gydomiems hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Diagnozavus hepatitą (įskaitant hepatoceliularinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažaidą), gydymą olanzapinu nutraukti.

Neutropenija

Olanzapino atsargiai skiriama pacientams, kurių leukocitų ir (ar) neutrofilų skaičius dėl bet kokios priežasties yra sumažėjęs, vartojantiems neutropeniją sukeliančius vaistus, pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs vaistų sukeltas kaulų čiulpų slopinimas (toksišumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlusi kita liga, spindulinis gydymas ar chemoterapija, taip pat tiems asmenims, kuriems yra hipereozinofilinės būklės ar mieloproliferacinė liga. Skiriant olanzapiną kartu su valproatu, dažnai pastebėta neutropenija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Staigiai nutraukus gydymą olanzapinu, retai (nuo $\geq 0,01\%$ iki $< 0,1\%$) buvo pranešta apie ūminiu simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebilio, nerimo, pykinimo ar vėmimo, atsiradimą.

QT intervalas

Klinikinių tyrimų metu kliniškai reikšmingas QTc intervalo pailgėjimas (Fridericia QT korekcija [$QTcF \geq 500$ milisekundžių [msek]] bet kuriuo metu po bazinio dydžio nustatymo pacientams, kurių bazinis $QTcF < 500$ msek) olanzapinu gydytiems pacientams buvo nedažnas (nuo 0,1 % iki 1 %), jokių reikšmingų su tuo susijusių nepageidaujamų širdies reiškiniių skirtumų, palyginant su placebo, nebuvo. Tačiau olanzapiną reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, ilginančiais QTc intervalą, ypač senyviems pacientams, taip pat asmenims, kuriems yra įgimtas ilgo QT sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, širdies hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnezemija.

Tromboembolija

Gauta nedažnų pranešimų ($\geq 0,1\%$ ir $< 1\%$ atvejų) apie tai, kad gydymas olanzapinu buvo susijęs su venų tromboembolija. Priežastinio ryšio tarp gydymo olanzapinu ir venų tromboembolijos nenustatyta. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad šizofrenija sergantys pacientai dažnai turi venų tromboembolijos rizikos veiksnį, reikia nustatyti visus galimus venų tromboembolijos rizikos veiksnius (pvz., pacientų imobilizacija) ir imtis profilaktinių priemonių.

Bendrasis poveikis CNS

Olanzapinas tiesiogiai veikia CNS, todėl ypač atsargiai ji reikia vartoti kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais ir alkoholiu. *In vitro* jis veikia antagonistiskai dopaminui, todėl gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

Traukuliai

Olanzapiną atsargiai skirti asmenims, kuriems yra buvę traukulių arba yra traukulių slenkstį mažinančių veiksnį. Pranešta, kad olanzapinu gydomiems pacientams traukuliai pasireiškia nedažnai, dažniausiai tuomet, kai traukulių yra buvę anksčiau arba yra traukulių rizikos veiksnį.

Vėlyvoji diskinezija

Vienerių metų ir trumpesni lyginamieji tyrimai parodė, kad olanzapinas statistiškai patikimai rečiau sukelia diskineziją. Vėlyvosios diskinezijos rizika didėja gydant ilgai, todėl, atsiradus jos požymiams, reikia spręsti, ar mažinti vaisto dozę ar jo nebevartoti. Šie simptomai gali laikinai pablogėti ar net ir atsirasti nutraukus.

Ortostatinė hipotenzija

Olanzapino klinikinių tyrimų metu kai kuriems senyviems pacientams stebėta ortostatinė hipotenzija. Todėl vyresniems kaip 65 metų pacientams rekomenduojama periodiškai matuoti kraujospūdį.

Staigi kardialinė mirtis

Po olanzapino patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientų, vartojančių olanzapiną, staigios mirties atvejus. Remiantis retrospektyviojo stebėjimo kohortos tyrimo duomenimis, daroma prielaida,

kad pacientams, vartojantiems olanzapiną, staigios mirties rizika yra maždaug du kartus didesnė nei antipsichozinių vaistinių preparatų nevartojantiems pacientams. Šio tyrimo duomenimis, olanzapino keliama rizika buvo panaši į riziką, kurią kelia atipiniai antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įtraukti į jungtinę analizę.

Vaikų populiacija

Olanzapinas nevartojamas vaikams ir paaugliams gydyti. Tyrimų, kuriuose dalyvavo 13-17 metų pacientai, metu pasireiškė įvairios nepageidaujančios reakcijos, išskaitant svorio padidėjimą, medžiagų apykaitos pokyčius ir prolaktino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Fenilalaninas

Olanzapine Glenmark sudėtyje yra medžiagos, iš kurios susidaro fenilalaninas. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija.

4.5 Sąveika su kita vaistinių preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

Olanzapiną metabolizuojant CYP1A2, todėl medžiagos, kurios specifiškai indukuoja ar slopina šį izofermentą, gali veikti olanzapino farmakokinetiką.

CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolismą gali greitinti rūkymas ir karbamazepinas, kurie gali mažinti šio vaisto koncentraciją. Olanzapino klirensas padidėja nedaug ar vidutiniškai. Dėl to klinikinių pasekmių paprastai nebūna, tačiau rekomenduojama stebeti paciento būklę ir prireikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopina olanzapino metabolismą. Fluvoksaminą vartojančioms nerūkančioms moterims olanzapino C_{max} vidutiniškai padidėjo 54 %, o jį vartojantiems rūkantiems vyrams – 77 %. Olanzapino plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) vidutiniškai padidėjo atitinkamai 52 % ir 108 %. Pacientams, vartojantiems fluvoksaminą ar bet kurį kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozés sumažinimą.

Sumažėjęs biologinis prieinamumas

Geriamojo olanzapino biologinį prieinamumą 50-60 % sumažina kartu vartojama aktyvinta anglis, todėl ją reikia skirti 2 valandas prieš arba po olanzapino vartojimo.

Fluoksetinas (CYP2D6 inhibitorius), vienkartinės antacidinių vaistų (aluminio, magnio) ar cimetidino dozės reikšmingai olanzapino farmakokinetikos nekeičia.

Galimas olanzapino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Olanzapinas gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

In vitro olanzapinas neslopina pagrindinių CYP450 izofermentų (pvz., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4), todėl specifinės sąveikos nesitikima. Tai patvirtina ir tyrimai *in vivo*, kurių metu nepastebėta šių aktyvių medžiagų: triciklių antidepressantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamo (CYP3A4 ir 2C19) – metabolizmo slopinimo.

Sąveikos nepastebėta ir olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar biperidenu.

Stebint terapinę valproato plazmos koncentraciją nenustatyta, kad reikėtų koreguoti valproato dozę pradėjus kartu skirti olanzapiną.

Bendrasis poveikis CNS

Reikia atsargiai gydyti pacientus, kurie geria alkoholio arba vartoja vaistinių preparatų, galinčių slopinti centrinę nervų sistemą

Olanzapiną vartoti kartu su vaistiniai preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniai preparatais, ilginančiais QTc intervalą, reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra adekvačių ir gerai kontroliuojamų olanzapino poveikio nėščiajai tyrimų. Ši vaistą vartojančią moterį reikia įspėti, kad ji praneštų savo gydytojui, jei pastojo ar ketina pastoti. Dar nėra pakankamai duomenų apie šio vaisto poveikį žmogaus vaisiui, todėl nėščiosioms jo galima skirti tik tuomet, kai laukiamas nauda pateisins galimą riziką vaisiui.

Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (išskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, išskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtingi. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo distreso irapsunkinto žindymo atvejus. Todėl tokį naujaginių būklę reikia atidžiai stebeti.

Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikų žindančiomis moterimis buvo nustatyta, kad olanzapino patenka į motinos pieną. Kai vaisto koncentracija plazmoje pastovi, vidutinė kūdikio ekspozicija (mg/kg) yra 1,8 % motinos olanzapino dozės (mg/kg). Pacientėms reikia patarti, kad, vartodamos olanzapiną, kūdikio nežindytų.

Vaisingumas

Poveikis vaisingumui nežinomas (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie iki klinikinių tyrimų duomenis).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Olanzapinas gali sukelti mieguistumą ir galvos svaigimą, todėl jį vartojantys asmenys turi būti atsargūs valdydami mechanizmus ir vairuodami.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė $\geq 1\%$ pacientų), susijusios su olanzapino vartojimu, buvo somnolencija, kūno svorio padidėjimas, eozinofilija, prolaktino, cholesterolio, gliukozės ir trigliceridų koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), gliukozurija, apetito padidėjimas, galvos svaigimas, akatizija, parkinsonizmas, leukopenija, neutropenia (žr. 4.4 skyrių), diskinezija, ortostatinė hipotenzija, anticholinerginis poveikis, trumpalaikis simptomų nesukeliantis kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), išbėrimas, astenija, nuovargis, karščiavimas, artralgija, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas, didelis gama gliutamiltransferazės aktyvumas, didelė šlapimo rūgšties koncentracija, didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ir edema.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių tyrimų duomenys, gauti iš pavienių pranešimų ir klinikinių tyrimų. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
	Eozinofilija Leukopenija ¹⁰ Neutropenija ¹⁰		Trombocito-penija ¹¹	
Imuninės sistemos sutrikimai				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos ¹¹		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Svorio padidėjimas ¹	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas ^{2,3} Gliukozės koncentracijos padidėjimas ⁴ Trigliceridų koncentracijos padidėjimas ^{2,5} Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis mirti lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervų sistemos sutrikimai				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija ⁶ Parkinsonizmas ⁶ Diskinezija ⁶	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukulių arba nustatyta rizikos veiksnių ¹¹ Distonija (išskaitant okulogiraciją) ¹¹ Vėlyvoji diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Mikčiojimas ¹¹ Neramių kojų sindromas ¹¹	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) ¹² Nutraukimo simptomai ^{7,12}	
Širdies sutrikimai				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių	

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
			virpejimas, staigi mirtis (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	
Kraujagyslių sutrikimai				
Ortostatinė hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (iškaitant plaučių embolią ir gilių venų trombozę) (žr.4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpplaučio sutrikimai				
		Kraujavimas iš nosies ⁹		
Virškinimo trakto sutrikimai				
	Lengvas, trumpalaikis anticholinerginis poveikis, iškaitant vidurių užkietėjimą ir burnos džiūvimą	Pilvo pūtimas ⁹ Seilių hipersekrecija ¹¹	Pankreatitas ¹¹	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
	Trumpalaikis, simptomų nesukeliančios kepenų aminotransferazių (ALT, AST) suaktyvėjimas, ypač gydymo pradžioje (žr. 4.4 skyrių)		Hepatitis (iškaitant kepenų ląstelių, cholestazinį ar mišrų kepenų pažeidimą) ¹¹	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
	Išbėrimas	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija Alopecija		
				Vaistinio preparato sukelta reakcija, pasireiškianti su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
	Artralgija ⁹		Rabdomiolizė ¹¹	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
		Šlapimo nelaikymas, šlapimo susilaikymas Sunkumas pradėti šlapintis ¹¹		

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu				
				Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiams (žr. 4.6 skyrių).
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				
	Erekcijos funkcijos sutrikimas vyrams, lytinio potraukio sumažėjimas moterims ir vyrams	Amenorėja, krūtų padidėjimas, galaktorėja moterims, ginekomastija / krūtų padidėjimas vyrams	Priapizmas ¹²	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietas pažeidimai				
	Astenija Nuovargis Edema Karščiavimas ¹⁰			
Tyrimai				
Prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas ⁸	Šarminės fosfatazės suaktyvėjimas ¹⁰ Didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ¹¹ Didelis gama gliutamil-transferazės aktyvumas ¹⁰ Didelė šlapimo rūgšties koncentracija ¹⁰	Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas		

¹ Neprisklausomai nuo pradinio kūno masės indekso (KMI), kliniškai reikšmingai kūno svoris padidėjo visiems tiriamiesiems. Dėl trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 47 dienos) kūno svoris $\geq 7\%$, palyginti su pradiniu, padidėjo labai dažnai (22,2 %), $\geq 15\%$ – dažnai (4,2 %) ir $\geq 25\%$ – nedažnai (0,8 %). Dėl ilgalaikės ekspozicijos (ne trumpesnės kaip 48 savaitės) kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ ir $\geq 25\%$ labai dažnai (atitinkamai 64,4 %, 31,7 % ir 12,3 %).

² Pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kiekiu padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

³ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,17 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17-6,2 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,56 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės gliukozės koncentracijos nevalgius ($\geq 5,56-7 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁵ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,69 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės (\geq 2,26 mmol/l). Ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius (\geq 1,69- $<$ 2,26 mmol/l) padidėjimas iki didelės (\geq 2,26 mmol/l) buvo labai dažnas.

⁶ Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojuusių placebo. Olanzapiną vartojuusiems pacientams rečiau negu vartojuusiems titruotą haloperidolio dozę pasireiškė parkinsonizmas, akatizija ir distonija. Nesant išsamios informacijos apie jau buvusius ūminius ar vėlyvuosius ekstrapiramidinius judėjimo sutrikimus, šiuo metu negalima teigti, kad olanzapinas rečiau sukelia vėlyvają diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

⁷ Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiu: prakaitavimas, nemiga, drebulys, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

⁸ Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradedant gydymą buvo normali, prolaktino koncentracijos plazmoje vartojant olanzapiną viršijo viršutinę normos ribą. Daugumai šių pacientų koncentracijos padidėjimas buvo lengvas ir viršutinę normos ribą viršijo mažiau kaip du kartus.

⁹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas klinikinių tyrimų metu, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹⁰ Kaip įvertinta pagal klinikinių tyrimų metu išmatuotus rodmenis, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹¹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnis apskaičiuotas, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹² Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnio 95 % pasikliautinojo intervalo viršutinė riba apskaičiuota remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

Ilgalaikė (mažiausiai 48 savaičių) ekspozicija

Pacientų, kuriems atsirado nepageidaujamas kliniškai reikšmingas kūno svorio padidėjimas arba gliukozės, bendro/MTL/DTL cholesterolio ar trigliceridų kiekio pokytis, dalis laikui bėgant didėjo. Suaugusiems pacientams, baigusiems 9-12 mėnesių gydymą, vidutinis gliukozės kiekis kraujyje padidėjimo greitis maždaug po 6 gydymo mėnesių sulėtėdavo.

Papildoma informacija apie specialiųjų grupių pacientus

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo demencija sergantys senyvi pacientai, parodė mirčių ir cerebrovaskulinį nepageidaujamą reakciją padažnėjimą gydant olanzapinu, palyginti su placebo vartojimu (žr. 4.4 skyrių). Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su olanzapino vartojimu, šios grupės pacientams buvo eisenos sutrikimai ir pargriuvimai. Dažnai pasireiškė pneumonija, kūno temperatūros padidėjimas, letargija, eritema, regos haliucinacijos ir šlapimo nelaiumas.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė vaistų (dopamino agonistų) sukelta psichozė, susijusi su Parkinsono liga, duomenimis, dažnai ir dažniau nei vartojant placebo, pasunkėjo parkinsoniniai simptomai ir atsirado haliucinacijų.

Vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys bipoline manija, duomenimis, kartu su olanzapinu vartojant valproato, neutropenija pasireiškė 4,1 % atvejų. Galimas skatinamasis veiksnyς gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (\geq 10 %) drebulys, burnos džiūvimas, apetito ir svorio padidėjimas. Taip pat dažnai

stebėtas kalbos sutrikimas. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar divalproeksu, svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio svorio gydymo metu (iki 6 savaičių) nustatytas 17,4 % pacientų. Ilgalaikis (iki 12 mėnesių) olanzapino vartojimas atkryčio profilaktikai pacientams, kuriems diagnozuotas bipolinis sutrikimas, 39,9 % pacientų buvo susijęs su kūno svorio padidėjimu $\geq 7\%$ pradinio svorio.

Vaikų populiacija

Olanzapinu vaikai ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai negydomi. Palyginamujų paauglių ir suaugusiųjų gydymo klinikinių tyrimų neatlikta, visgi palyginti tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, ir suaugusiųjų tyrimų duomenys.

Toliau esančioje lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė paaugliams (13-17 metų) nei suaugusiesiems ar nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos tik trumpalaikių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, metu. Paaugliams kliniškai reikšmingai ($\geq 7\%$) kūno svoris padidėjo dažniau, negu suaugusiems žmonėms, kurių organizme ekspozicija buvo panaši. Ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos metu paauglių kūno svorio padidėjimo dydis ir paauglių, kurių kūno svoris padidėjo kliniškai reikšmingai, dalis buvo didesni, negu trumpalaikės ekspozicijos metu.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni. Svorio padidėjimas¹³, trigliceridų koncentracijos padidėjimas¹⁴, appetito padidėjimas.
Dažni. Cholesterolio koncentracijos padidėjimas¹⁵.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni. Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni. Burnos džiūvimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni. Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Labai dažni. Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas¹⁶.

¹³ Svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio kūno svorio (kg) po trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 22 dienos) buvo labai dažnas (40,6 %), $\geq 15\%$ pradinio kūno svorio – dažnas (7,1 %) ir $\geq 25\%$ – dažnas (2,5 %). Dėl ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos 89,4 % paauglių kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, 55,3 % paauglių – $\geq 15\%$ ir 29,1 % paauglių – $\geq 25\%$.

¹⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,016 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l), o ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius ($\geq 1,016$ – $< 1,467$ mmol/l) iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Normalios pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius (< 4,39 mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 5,17$ mmol/l) nustatytas dažnai. Ribinės pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17$ – $6,2$ mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2$ mmol/l) buvo labai dažnas.

¹⁶ Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistemo.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai ($> 10\%$) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrija, įvairūs ekstrapiramidiniai simptomai, sąmonės slopinimas nuo sedacijos iki komos.

Kitos kliniškai reikšmingos perdozavimo pasekmės yra kliedėjimas, traukuliai, koma, galimas piktybinis neurolepsinis sindromas, kvėpavimo slopinimas, aspiracija, hipertenzija ar hipotenzija, širdies aritmijos ($< 2\%$ perdozavimo atvejų) ir širdies bei kvėpavimo sustojimas. Pasitaikė mirties atvejų, kai buvo iš karto suvartota tik 450 mg, tačiau pacientas iš karto išgérės, maždaug 2 g olanzapino, išgyveno.

Gydymas

Specifinio olanzapino priešnuodžio nėra. Nerekomenduojama sukelti vėmimą. Reikia taikyti standartinį apsinuodijimo gydymą (t. y. plauti skrandį, skirti aktyvintos anglies). Kartu vartojama aktyvintoji anglis 50-60 % sumažina išgerto olanzapino biologinį prieinamumą.

Atsižvelgiant į klinikinę būklę, būtina pradėti simptominį gydymą ir stebeti gyvybines organų funkcijas, gydyti hipotenziją ir kolapsą bei užtikrinti kvėpavimo funkciją. Negalima vartoti epinefrino, dopamino ir kitų simpatomimetikų, kuriems būdingas beta agonistinis aktyvumas, nes, stimuliuojant beta adrenoreceptorius, gali sustiprėti hipotenzija. Reikia nuolat tirti širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, kad būtų nustatytos galimos aritmijos. Pacientą reikia atidžiai stebeti tol, kol išnyks simptomai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – neuroleptikai, diazepinai, oksazepinai, tiazepinai ir oksepinai, ATC kodas – N05A H03.

Farmakodinaminis poveikis

Olanzapinas yra antipsichozinis, slopinantis maniją ir stabilizuojantis nuotaiką vaistas, plačiai farmakologiškai veikiantis daugelį receptorų sistemų.

Iliklininiai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ($K_i, < 100 \text{ nM}$) serotoninino 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamino D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerginiams muskarino M₁-M₅, α₁ adrenerginiams ir histamino H₁ receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profilį. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotoninino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotoninino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams. Elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad olanzapinas selektyviai mažina mezolimbinių (A10) dopaminerginių neuronų iškrovą ir beveik neveikia motorines funkcijas reguliuojančios dryžuotojo kūno (A9) sistemos. Olanzapino dozės, slopinančios sąlyginį vengimo refleksą (testas antipsichoziniams poveikiui įvertinti), yra mažesnės negu sukeliančios katalepsiją (nepageidaujamo motorikos poveikio indikatorius). Atliekant „anksiolitinį“ testą, skirtingai negu kai kurie kiti antipsichoziniai vaistai, olanzapinas padidina atsaką.

Sveikiems savanoriams, išgėrusiems vienkartinę 10 mg olanzapino dozę, pozitronų emisijos tomografijos (PET) būdu buvo nustatyta, kad daugiau olanzapino prisijungė prie 5 HT_{2A} receptorų negu prie dopamino D₂ receptorų. Be to, vieno fotono (vienu protonu) emisinė kompiuterinė tomografija (angl., *Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT]*) tyrimo su šizofrenija sergančiaisiais metu nustatyta, kad sėkmingai olanzapinu gydomų pacientų dryžuotajame kūne buvo

mažiau užimtų D₂ receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klozapinu gydomų pacientų.

Klinikinis veiksmingumas

Dviejuose iš dviejų placebo ir dviejuose iš trijų lyginamuosiuose kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems daugiau nei 2 900 šizofrenija sergantiems pacientams su teigiamais ir neigiamais simptomais olanzapinas statistiškai patikimai sumažino ir vienus, ir kitus simptomus.

Tarptautiniame palyginamajame klinikiniame tyrime, atliktame dvigubai aklu būdu, dalyvavo 1 481 pacientas, sergantis šizofrenija, šizoafektiniu ar panašiu sutrikimu, kuriems buvo įvairaus laipsnio asocijuotų depresijos simptomų (prieš gydymą vidutinis rodiklis pagal Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalę buvo 16,6). Prospektivyi antrinė nuotaikos skalės rodiklių prieš gydymą ir galutinių tyrimo rezultatų pokyčio analizė parodė statistiškai patikimą pagerėjimą ($p = 0,001$) gydant olanzapinu (-6) palyginti su haloperidoliu (-3,1).

Pacientams, sergantiems bipoliniu sutrikimu, manijos ar mišraus epizodo metu olanzapino efektyvumas buvo didesnis nei placebo ir valproato (divalproeks) slopinant manijos simptomus 3 savaites. Olanzapino efektyvumas buvo panašus kaip haloperidolio lyginant manijos ir depresijos simptomų sumažėjimo santykį per 6 ir 12 savaičių. Klinikinio tyrimo, kai buvo skiriamas litis arba valproatas mažiausiai 2 savaites, papildomai paskyrus 10 mg olanzapino (gydymas kartu su ličiu arba valproatu) manijos simptomų slopinimas buvo geresnis nei skiriant vien litį arba valproatą 6 savaites.

12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapinu, buvo atsitiktinai skirtas olanzapinas arba placebas.

Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebas nutraukė pirminį bipolinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebą užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antrio 12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapino ir ličio deriniu, buvo atsitiktinai skirtas tik olanzapinas arba tik litis. Olanzapinas statistiškai patikimai ne blogiau nei litis nutraukė pirminį bipolinio sutrikimo pasikartojimą (olanzapinas 30,0 %, litis 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mėnesių klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos arba mišrus epizodas buvo sėkmingai nuslopintas skiriant olanzapiną kartu su vienu iš nuotaiką stabilizuojančių vaistų (ličiu arba valproatu), ilgalaikis gydymas olanzapinu kartu su ličiu arba valproatu nebuvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už gydymą tik ličiu arba valproatu pavélinant bipolinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaičių) ir manijos, susijusios su bipoliniu I tipo sutrikimu (3 savaičių) gydymo veiksmingumo tyrimų, kuriuose dalyvavo mažiau kaip 200 paauglių, duomenimis. Buvo vartojamos lanksčios olanzapino dozės: nuo 2,5 iki 20 mg per parą. Gydant olanzapinu, paauglių kūno svoris padidėjo reikšmingai daugiau negu suaugusių žmonių. Bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir prolaktino koncentracijų nevalgius (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) pokytis paaugliams buvo didesnis nei suaugusiesiems. Kontroliuojamųjų duomenų apie ilgalaikį poveikį ar ilgalaikį saugumą nėra (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Informacija apie ilgalaikį saugumą yra ribota, nes visų pirma yra pagrista atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija krauko plazmoje būna po 5-8 valandų. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus išgerto vaisto biologinis įsisavinimas, lyginant su pavartotu į veną, nenustatytas.

Pasiskirstymas

Maždaug 93 % olanzapino būna prisijungusio prie plazmos baltymų, kai koncentracija kraujyje yra nuo 7 ng/ml iki 1 000 ng/ml ribose. Daugiausia olanzapino prisijungia prie albumino ir α_1 rūgščiojo glikoproteino.

Biotransformacija

Olanzapinas metabolizuojamas kepenyse konjugacijos ir oksidacijos būdu. Daugiausia cirkuliuoja metabolito 10-N-gliukuronido, kuris nepraeina pro hematoencefalinį barjerą. Veikiant citochromams P450-CYP1A2 ir P450-CYP2D6, susidaro N-dezmetilo ir 2-hidroksimetilo metabolitų. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad abu metabolitai *in vivo* veikia žymiai silpniau negu olanzapinas. Todėl farmakologinis poveikis daugiausia priklauso nuo olanzapino.

Eliminacija

Sveikų asmenų galutinis išgerto olanzapino pusinės eliminacijos periodas priklausė nuo amžiaus ir lyties.

Sveikų senyvų pacientų (65 metų ir daugiau), lyginant su jaunesniais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 51,8 val. ir 33,8 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 17,5 l/val. ir 18,2 l/val.). Senyvų pacientų farmakokinetikos kintamumas atitinka jaunesnių pacientų ribas. 44 vyresniems kaip 65 metų pacientams, sergantiems šizofrenija, 5-20 mg vaisto paros dozės nebuvo susijusios su išskirtiniu nepageidaujamu poveikiu.

Moterų, lyginant su vyrais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo šiek tiek ilgesnis (atitinkamai 36,7 val. ir 32,3 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,9 l/val. ir 27,3 l/val.). Tačiau olanzapinas (5-20 mg) buvo toks pat saugus ir moterims (n = 467), ir vyrams (n = 869).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 10 ml/min.), lyginant su sveikaisiais, nustatyta tik neryškių vidutinio pusinės eliminacijos periodo (atitinkamai 37,7 val. ir 32,4 val.) ir vaisto klirenso (atitinkamai 21,2 l/val. ir 25,0 l/val.) skirtumų. Masių pusiausvyros tyrimų metu nustatyta, kad 57 % radioaktyviaja medžiaga žymėto olanzapino išskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamujų, kuriems diagnozuota kliniškai reikšminga (A [n = 5] ar B [n = 1] klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) cirozė, organizme, atskleidė nedidelį poveikį per burną pavartoto olanzapino (2,5 – 7,5 mg vienkartinės dozės) farmakokinetinėms savybėms: šiek tiek padidėjo sisteminis klirensas iš tiriamujų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizmo ir buvo greitesnė pusinė eliminacija, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (n = 3). Tiriamujų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamujų, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (0/3; 0 %).

Rūkymas

Nerūkančių pacientų (vyrų ir moterų), lyginant su rūkančiais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 38,6 val. ir 30,4 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,6 l/val. ir 27,7 l/val.).

Olanzapino klirensas yra mažesnis senyvų pacientų lyginant su jaunesniais, moterų lyginant su vyrais, ir nerūkančių lyginant su rūkančiais. Tačiau amžiaus, lyties ir rūkymo įtaka olanzapino klirensui ir pusinės eliminacijos periodui yra nedidelė lyginant su bendraisiais individu tarpusavio skirtumais.

Tiriant trijų populiacijų (baltujų, japonų ir kinų) farmakokinetikos rodiklius, skirtumų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Paaugliai (13-17 metų). Olanzapino farmakokinetika paauglių ir suaugusiųjų organizme panaši. Kinikinių tyrimų duomenimis, vidutinė olanzapino ekspozicija paauglių organizme maždaug 27 % didesnė. Demografiniai paauglių ir suaugusiųjų skirtumai yra šie: vidutinis paauglių kūno svoris yra mažesnis, mažiau paauglių rūko. Šie veiksnių gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

5.3 Ikklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjės aktyvumas, koma, drebuly, kloniniai traukuliai, seilėtekis ir nepriaugės svoris. Vidutinė mirtina dozė buvo apie 210 mg/kg pelėms ir apie 175 mg/kg žiurkėms. Šunys toleravo ir nenugaišo nuo vienkartinės dozės iki 100 mg/kg. Jiems buvo šių klinikinių reiškinių: sedacija, ataksija, drebuly, padažnėjės širdies ritmas, pasunkėjės kvépavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukelė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonę.

Kartotinių dozių toksiškumas

Trijų mėnesių tyrimų su pelėmis ir vienerių metų tyrimų su žiurkėmis bei šunimis metu buvo nustatyti šie vyraujantys poveikiai: CNS slopinimas, anticholinerginis poveikis ir periferinio kraujo pokyčiai. CNS slopinimui pasireiškė tolerancija. Nuo didelių vaisto dozių sulėtėjo augimas. Žiurkėms atsirado grįztamujių reiškinių, susijusių su padidėjusiu prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštis ir pieno liaukos epitelis.

Hematologinis toksiškumas

Visų rūšių gyvūnams pakito kraujo rodikliai. Tai ir nuo dozės priklausantis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas pelėms ir nespecifinis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas žiurkėms, tačiau citotoksinio vaisto poveikio kaulų čiulpams nenustatyta. Keliems šunims, gavusiems 8 mg/kg ar 10 mg/kg per parą (bendra olanzapino ekspozicija [AUC] 12-15 kartų didesnė negu skiriant 12 mg dozę žmogui), nustatyta laikina neutropenija, trombocitopenija ar anemija. Šunų, kurių kraujyje buvo nustatyta citopenija, kaulų čiulpų kamieninės ir proliferuojančios ląstelės buvo nepakitusios.

Reprodukcinis toksiškumas

Olanzapinas neveikė teratogeniškai. Raminamasis poveikis turėjo įtakos žiurkių patinų poravimuisi. 1,1 mg/kg dozė (3 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) veikė žiurkių estrogeninius ciklus, 3 mg/kg dozė (9 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) – reprodukciją. Žiurkių, kurios gavo olanzapino, palikuonių fetalinė raida sulėtėjo, jų aktyvumas laikinai sumažėjo.

Mutageniškumas

Standartiniais tyrimais, iš jų bakterijų mutacijos testais bei *in vitro* ir *in vivo* žinduolių testais, mutageninio ar klastogeninio olanzapino poveikio nenustatyta.

Kancerogeniškumas

Įvertinus tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis rezultatus, galima teigti, kad olanzapinas nėra kancerogeniškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)
Mikrokristalinė celiuliozė,
Aspartamas (E 951)
Krospovidonas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnuo

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis jos turinys

Aluminio/aluminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28, 56, 70 ar 98 tablečių dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/010
EU/1/09/587/011
EU/1/09/587/012
EU/1/09/587/023

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimodata: 2009 m. gruodžio 03 d.
Perregistravimodata: 2014 m. rugpjūtis 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tiklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 15 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĒTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg olanzapino (*olanzapinum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: Kiekvienoje tabletėje yra 0,69 mg aspartamo. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Geltona, apvali, plokščia, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „OL“, o kitoje – „E“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusieji

Olanzapino skiriama šizofrenijai gydyti.

Olanzapinas veiksmingas palaikomajam gydymui, pagerėjus klinikinei būklei tiems pacientams, kuriems pradinis gydymas buvo efektyvus.

Olanzapino skiriama vidutinio sunkumo ir sunkių manijos epizodų gydymui.

Pacientams, kuriems manijos epizodų gydymas olanzapinu buvo sėkmingas, olanzapinas vartojamas bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktikai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusiesiems

Šizofrenija. Rekomenduojama pradinė olanzapino dozė yra 10 mg per parą.

Manijos epizodas. Pradinė olanzapino dozė – 15 mg vieną kartą per parą gydant tik juo ir 10 mg per parą skiriant kombinuotą gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktika. Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg per parą. Pacientams, kurių manijos epizodas yra gydomas olanzapinu, bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktinis gydymas tēsiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia testi (jei reikia koregavus dozę) kartu su papildomu nuotaikos simptomų gydymu, atsižvelgiant į kliniką.

Šizofrenijos, manijos epizodo gydymo ir bipolinio sutrikimo pasikartojimų profilaktikos metu paros dozė gali būti palaipsniui koreguojama pagal ligonio klinikinę būklę i nuo 5 mg iki 20 mg per parą ribose. Didinti dozę iki didesnės nei rekomenduojama pradinė patariama tik kruopščiai kartotinai įvertinus klinikinę ligonio būklę ir paprastai turi būti atliekamas ne trumpesnias kaip 24 valandų intervalais. Olanzapiną galima skirti nepriklausomai nuo valgio, kadangi maistas neveikia jo absorbcijos. Nutraukti gydymą olanzapinu reikia palaipsniui mažinant dozę.

Specialiųjų populiacijų pacientams

Senyvi žmonės

Senyvo amžiaus pacientams mažesnė pradinė dozė (5 mg per parą) paprastai nerekomenduojama, tačiau, atsižvelgiant į tam tikrus klinikinius faktorius, ją kartais tenka skirti 65 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

Šiemis pacientams rekomenduojama skirti mažesnę (5 mg) pradinę dozę. Esant vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumui (cirozė, A ar B Child-Pugh klasė), reikia skirti 5 mg pradinę dozę, kurią galima didinti labai atsargiai.

Rūkantys pacientai

Nerūkantiems pacientams pradinės dozės ir dozių intervalų nereikia keisti. Rūkymas gali skatinti olanzapino metabolizmą. Rekomenduojama stebeti klinikinę būklę ir, prieikus, apsvarstyti olanzapino dozės didinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

-
Kai yra daugiau nei vienas veiksnys, galintis lėtinti metabolizmą (moteriška lytis, senyvas amžius, nerūkymas), turi būti sprendžiamas mažesnės pradinės dozės skyrimas. Prieikus tokiemis pacientams dozė galima atsargiai didinti.

(Žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Olanzapino nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka. Trumpalaikių tyrimų su paaugliais metu nustatyta didesnis kūno svorio padidėjimas, didesni lipidų ir prolaktino koncentracijų pokyčiai nei tyrimų su suaugusiais pacientais metu (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Pacientai, kuriems nustatyta uždaro kampo glaukomos rizika.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Antipsichoziniai vaistiniai preparatai gydomų pacientų klinikinę būklę gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaičių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebeti.

Su demencija susijusios psichožes ir (arba) elgesio sutrikimai

Olanzapino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pasireiškia su demencija susiję psichožė ir (arba) elgesio sutrikimai, nes padidėja mirtingumas ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų rizika. Placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (6-12 savaičių trukmės) su senyvais (vidutinis amžius 78 metai) sergančiais demencija su psichoze ir (arba) elgesio sutrikimais pacientais, gydytų olanzapinu pacientų mirčių dažnis buvo 2 kartus didesnis nei gavusių placebą (atitinkamai 3,5 %, palyginti su 1,5 %). Didesnis mirčių dažnis nebuvo susijęs su olanzapino doze (vidutinė paros dozė 4,4 mg) ar gydymo trukme. Šios grupės pacientų mirtingumo dažnio padidėjimą gydant olanzapinu gali lemti tokie rizikos veiksniai kaip amžius > 65 metų, disfagija, sedacija, mitybos sutrikimai ir dehydratacija, plaučių ligos (t.y. pneumonija su aspiracija arba be jos), arba kartu vartojami benzodiazepinai. Tačiau mirčių dažnis olanzapinu gydytų pacientų grupėje buvo didesnis negu gavusių placebą pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksniių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujamų cerebrovaskulinų reiškinį (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priešpuoliai), išskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebą (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %). Visi olanzapiną ir placebą vartojo pacientai, patyrę cerebrovaskulinų reiškinį, turėjo rizikos

veiksnių. Buvo pripažinta, kad > 75 metų amžius ir kraujagyslinė / mišri demencija gydant olanzapinu yra NCVR rizikos veiksnių. Šiu tyrimų metu olanzapino veiksmingumas nebuvo nustatytas.

Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltomis psichozėms gydinti Parkinsono liga sergantiems pacientams. Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad skiriant olanzapiną labai dažnai ir dažniau nei placebo grupėje (žr. 4.8 skyrių) Parkinsono ligos simptomai pasunkėjo ir atsirado halucinacijų bei olanzapinas nebuvo veiksmingesnis, palyginti su placebo, gydant psichozės simptomus. Šių klinikinių tyrimų metu iš anksto buvo reikalaujama, kad ligos būklė būtų stabili vartojant mažiausias veiksmingesias vaistinių preparatų Parkinsono ligai gydinti (dopamino agonistų) dozes ir visų klinikinių tyrimų metu nebūtų keičiami nei vaistiniai preparatai Parkinsono ligai gydinti, nei jų dozės. Gydymas olanzapinu buvo pradėtas nuo 2,5 mg per parą ir tyrėjų nuožiūra titruojamas iki didžiausios 15 mg paros dozės.

Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)

PNS – tai gyvybei pavojingas būklė, kurią sukelia antipsichoziniai vaistiniai preparatai. Žinomi reti atvejai, kai ši sindromą sukėlė olanzapinas. PNS kliniškai pasireiškia hiperpireksija, raumenų rigidiškumu, sutrikusia psichika ir autonominės nervų sistemos nestabilumu (nenormaliai pulsu ir kraujospūdžiu, tachikardija, prakaitavimu ir širdies ritmo sutrikimu). Taip pat gali padidėti kreatino fosfokinazės koncentracija, pasireikštį mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Pasireiškus klinikiniams PNS simptomams ar be priežasties labai padidėjus kūno temperatūrai, bet nenustačius papildomų klinikinių PNS požymių, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, išskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš jų prieš tai padidėjo kūno svoris, kas galėjo būti predisponuojančiu veiksniu. Gydymo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebeti, ar antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliarai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliarai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 4, 8 ir 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas ketvirtę.

Lipidų pokyčiai

Placebo kontroliuojamų tyrimų metu olanzapinu gydomiems pacientams atsirado nepageidaujami lipidų pokyčiai (žr. 4.8 skyrių). Lipidų pokyčius reikia atitinkamai kontroliuoti, ypatingai tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems pacientams reikia reguliarai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

Anticholinerginis poveikis

Olanzapinas *in vitro* veikia anticholinergiskai, tačiau klinikinių tyrimų patirtis rodo, kad šių reiškinii būna retai. Kadangi dar yra mažai klinikinės patirties olanzapinu gydant ligonius, sergančius ir kitomis ligomis, todėl jų reikia atsargiai skirti tiems asmenims, kuriems yra prostatos hipertrofija, paralyžinis žarnų nepraeinamumas ar panaši būklė.

Kepenų funkcija

Dažnai, ypač gydymo pradžioje, buvo stebimas laikinas besimptominis kepenų aminotransferazių ALT, AST aktyvumo padidėjimas. Atsargiai vaistą skirti ir atlikti pakartotiną tyrimą pacientams, kuriems padidėjės ALT ir (ar) AST aktyvumas, yra kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, būklė,

susijusi su ribotu kepenų funkcijos rezervu, taip pat gydomiems hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Diagnozavus hepatitą (įskaitant hepatoceliularinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažaidą), gydymą olanzapinu nutraukti.

Neutropenija

Olanzapino atsargiai skiriama pacientams, kurių leukocitų ir (ar) neutrofilų skaičius dėl bet kokios priežasties yra sumažėjęs, vartojantiems neutropeniją sukeliančius vaistus, pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs vaistų sukeltas kaulų čiulpų slopinimas (toksišumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlus i kita liga, spindulinis gydymas ar chemoterapija, taip pat tiems asmenims, kuriems yra hipereozinofilinės būklės ar mieloproliferacinė liga. Skiriant olanzapiną kartu su valproatu, dažnai pastebėta neutropenija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Staigiai nutraukus gydymą olanzapinu, retai (nuo $\geq 0,01\%$ iki $< 0,1\%$) buvo pranešta apie ūminiu simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebilio, nerimo, pykinimo ar vėmimo, atsiradimą.

QT intervalas

Klinikinių tyrimų metu kliniškai reikšmingas QTc intervalo pailgėjimas (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundžių [msek] bet kuriuo metu po bazinio dydžio nustatymo pacientams, kurių bazinis QTcF < 500 msek) olanzapinu gydytiems pacientams buvo nedažnas (nuo 0,1 % iki 1 %), jokių reikšmingų su tuo susijusių nepageidaujamų širdies reiškinių skirtumų, palyginant su placebo, nebuvo. Tačiau olanzapiną reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, ilginančiais QTc intervalą, ypač senyviems pacientams, taip pat asmenims, kuriems yra įgimtas ilgo QT sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, širdies hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnezemija.

Tromboembolija

Gauta nedažnų pranešimų ($\geq 0,1\%$ ir $< 1\%$ atvejų) apie tai, kad gydymas olanzapinu buvo susijęs su venų tromboembolija. Priežastinio ryšio tarp gydymo olanzapinu ir venų tromboembolijos nenustatyta. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad šizofrenija sergantys pacientai dažnai turi venų tromboembolijos rizikos veiksnių, reikia nustatyti visus galimus venų tromboembolijos rizikos veiksnius (pvz., pacientų imobilizacija) ir imtis profilaktinių priemonių.

Bendrasis poveikis CNS

Olanzapinas tiesiogiai veikia CNS, todėl ypač atsargiai ji reikia vartoti kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais ir alkoholiu. *In vitro* jis veikia antagonistiskai dopaminui, todėl gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

Traukuliai

Olanzapiną atsargiai skirti asmenims, kuriems yra buvę traukulių arba yra traukulių slenkstį mažinančią veiksnių. Pranešta, kad olanzapinu gydomiems pacientams traukuliai pasireiškia nedažnai, dažniausiai tuomet, kai traukulių yra buvę anksčiau arba yra traukulių rizikos veiksnių.

Vėlyvoji diskinezija

Vienerių metų ir trumpesni lyginamieji tyrimai parodė, kad olanzapinas statistiškai patikimai rečiau sukelia diskineziją. Vėlyvosios diskinezijos rizika didėja gydant ilgai, todėl, atsiradus jos požymiams, reikia spręsti, ar mažinti vaisto dozę ar jo nebevartoti. Šie simptomai gali laikinai pablogėti ar net ir atsirasti nutraukus.

Ortostatinė hipotenzija

Olanzapino klinikinių tyrimų metu kai kuriems senyviems pacientams stebėta ortostatinė hipotenzija. Todėl vyresniems kaip 65 metų pacientams rekomenduojama periodiškai matuoti kraujospūdį.

Staigi kardinalinė mirtis

Po olanzapino patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientų, vartojančių olanzapiną, staigios mirties atvejus. Remiantis retrospektyviojo stebėjimo kohortos tyrimo duomenimis, daroma prielaida, kad pacientams, vartojantiems olanzapiną, staigios mirties rizika yra maždaug du kartus didesnė nei

antipsichozinių vaistinių preparatų nevartojantiems pacientams. Šio tyrimo duomenimis, olanzapino keliamą riziką buvo panaši į riziką, kurią kelia atipiniai antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įtraukti į jungtinę analizę.

Vaikų populiacija

Olanzapinas nevartojamas vaikams ir paaugliams gydyti. Tyrimų, kuriuose dalyvavo 13-17 metų pacientai, metu pasireiškė įvairios nepageidaujančios reakcijos, išskaitant svorio padidėjimą, medžiagų apykaitos pokyčius ir prolaktino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Fenilalaninas

Olanzapine Glenmark sudėtyje yra medžiagos, iš kurios susidaro fenilalaninas. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija.

4.5 Sąveika su kita vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlirkti tik suaugusiesiems.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

Olanzapiną metabolizuojant CYP1A2, todėl medžiagos, kurios specifiškai indukuoja ar slopinā šī izofermentą, gali veikti olanzapino farmakokinetiką.

CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolismą gali greitinti rūkymas ir karbamazepinas, kurie gali mažinti šio vaisto koncentraciją. Olanzapino klirensas padidėja nedaug ar vidutiniškai. Dėl to klinikinių pasekmių paprastai nebūna, tačiau rekomenduojama stebeti paciento būklę ir prireikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopinā olanzapino metabolismu. Fluvoksaminā vartojoančioms nerūkančiom moterims olanzapino C_{max} vidutiniškai padidējo 54 %, o jį vartojantiems rūkantiems vyrams – 77 %. Olanzapino plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) vidutiniškai padidējo atitinkamai 52 % ir 108 %. Pacientams, vartojantiems fluvoksaminā ar bet kuri kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozēs sumažinimą.

Sumažėjės biologinis prieinamumas

Geriamojo olanzapino biologinį prieinamumą 50-60 % sumažina kartu vartojama aktyvinta anglis, todėl ją reikia skirti 2 valandas prieš arba po olanzapino vartojimo.

Fluoksetinas (CYP2D6 inhibitorius), vienkartinės antacidinių vaistų (aliuminio, magnio) ar cimetidino dozēs reikšmingai olanzapino farmakokinetikos nekeičia.

Galimas olanzapino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Olanzapinas gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

In vitro olanzapinas neslopinā pagrindinių CYP450 izofermentų (pvz., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4), todėl specifinės sąveikos nesitikima. Tai patvirtina ir tyrimai *in vivo*, kurių metu nepastebėta šiu aktyvių medžiagų: triciklių antidepressantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamo (CYP3A4 ir 2C19) – metabolizmo slopinimo.

Sąveikos nepastebėta ir olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar biperidenu.

Stebint terapinę valproato plazmos koncentraciją nenustatyta, kad reikėtų koreguoti valproato dozę pradėjus kartu skirti olanzapiną.

Bendrasis poveikis CNS

Reikia atsargiai gydyti pacientus, kurie geria alkoholio arba vartoja vaistinių preparatų, galinčių slopinti centrinę nervų sistemą

Olanzapiną vartoti kartu su vaistiniai preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniai preparatais, ilginančiais QTc intervalą, reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Néra adekvačių ir gerai kontroliuojamų olanzapino poveikio nėščiajai tyrimų. Ši vaistą vartojančią moterį reikia įspėti, kad ji praneštų savo gydytojui, jei pastojo ar ketina pastoti. Dar néra pakankamai duomenų apie šio vaisto poveikį žmogaus vaisiui, todėl nėščiosioms jo galima skirti tik tuomet, kai laukiamas nauda pateisins galimą riziką vaisiui.

Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (išskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, išskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtingi. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo distreso irapsunkinto žindymo atvejus. Todėl tokį naujagimių būklę reikia atidžiai stebeti.

Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikij žindančiomis moterimis buvo nustatyta, kad olanzapino patenka į motinos pieną. Kai vaisto koncentracija plazmoje pastovi, vidutinė kūdikio ekspozicija (mg/kg) yra 1,8 % motinos olanzapino dozės (mg/kg). Pacientėms reikia patarti, kad, vartodamos olanzapiną, kūdikio nežindytų.

Vaisingumas

Poveikis vaisingumui nežinomas (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie iki klinikinių tyrimų duomenis).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Olanzapinas gali sukelti mieguistumą ir galvos svaigimą, todėl jį vartojantys asmenys turi būti atsargūs valdydami mechanizmus ir vairuodami.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė $\geq 1\%$ pacientų), susijusios su olanzapino vartojimu, buvo somnolencija, kūno svorio padidėjimas, eozinofilija, prolaktino, cholesterolio, gliukozės ir trigliceridų koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), gliukozurija, apetito padidėjimas, galvos svaigimas, akatizija, parkinsonizmas, leukopenija, neutropenia (žr. 4.4 skyrių), diskinezija, ortostatinė hipotenzija, anticholinerginis poveikis, trumpalaikis simptomų nesukeliantis kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), išbėrimas, astenija, nuovargis, karščiavimas, artralgija, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas, didelis gama gliutamiltransferazės aktyvumas, didelė šlapimo rūgšties koncentracija, didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ir edema.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių tyrimų duomenys, gauti iš pavienių pranešimų ir klinikinių tyrimų. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
	Eozinofilija Leukopenija ¹⁰ Neutropenija ¹⁰		Trombocitopenija ¹¹	
Imuninės sistemos sutrikimai				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos ¹¹		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Svorio padidėjimas ¹	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas ^{2,3} Gliukozės koncentracijos padidėjimas ⁴ Trigliceridų koncentracijos padidėjimas ^{2,5} Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis miršt lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervų sistemos sutrikimai				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija ⁶ Parkinsonizmas ⁶ Diskinezija ⁶	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukiliu arba nustatyta rizikos veiksnių ¹¹ Distonija (išskaitant okulogiraciją) ¹¹ Vėlyvoji diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Mikčiojimas ¹¹ Neramių kojų sindromas ¹¹	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) ¹² Nutraukimo simptomai ^{7,12}	
Širdies sutrikimai				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių virpejimas,	

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
			staigi mirtis (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	
Kraujagyslių sutrikimai				
Ortostatinė hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (įskaitant plaučių embolią ir gilių venų trombozę) (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
		Kraujavimas iš nosies ⁹		
Virškinimo trakto sutrikimai				
	Lengvas, trumpalaikis anticholinerginis poveikis, įskaitant vidurių užkietėjimą ir burnos džiūvimą	Pilvo pūtimas ⁹ Seilių hipersekrecija ¹¹	Pankreatitas ¹¹	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
	Trumpalaikis, simptomų nesukeliantis kepenų aminotransferazių (ALT, AST) suaktyvėjimas, ypač gydymo pradžioje (žr. 4.4 skyrių)		Hepatitis (įskaitant kepenų ląstelių, cholestazinį ar mišrų kepenų pažeidimą) ¹¹	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
	Išbėrimas	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija Alopecija		
				Vaistinio preparato sukelta reakcija, pasireiškianti su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
	Artralgija ⁹		Rabdomiolizė ¹¹	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
		Šlapimo nelaiikymas, šlapimo susilaikymas Sunkumas pradėti šlapintis ¹¹		

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu				
				Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiams (žr. 4.6 skyrių).
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				
	Erekcijos funkcijos sutrikimas vyrams, lytinio potraukio sumažėjimas moterims ir vyrams	Amenorėja, krūtų padidėjimas, galaktorėja moterims, ginekomastija / krūtų padidėjimas vyrams	Priapizmas ¹²	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietas pažeidimai				
	Astenija Nuovargis Edema Karščiavimas ¹⁰			
Tyrimai				
Prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas ⁸	Šarminės fosfatazės suaktyvėjimas ¹⁰ Didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ¹¹ Didelis gama gliutamil-transferazės aktyvumas ¹⁰ Didelė šlapimo rūgšties koncentracija ¹⁰	Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas		

¹ Neprisklausomai nuo pradinio kūno masės indekso (KMI), kliniškai reikšmingai kūno svoris padidėjo visiems tiriamiesiems. Dėl trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 47 dienos) kūno svoris $\geq 7\%$, palyginti su pradiniu, padidėjo labai dažnai (22,2 %), $\geq 15\%$ – dažnai (4,2 %) ir $\geq 25\%$ – nedažnai (0,8 %). Dėl ilgalaikės ekspozicijos (ne trumpesnės kaip 48 savaitės) kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ ir $\geq 25\%$ labai dažnai (atitinkamai 64,4 %, 31,7 % ir 12,3 %).

² Pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kieko padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

³ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,17 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17-6,2 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,56 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės gliukozės koncentracijos nevalgius ($\geq 5,56-7 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁵ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,69 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės (\geq 2,26 mmol/l). Ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius (\geq 1,69-< 2,26 mmol/l) padidėjimas iki didelės (\geq 2,26 mmol/l) buvo labai dažnas.

⁶ Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojuusių placebo. Olanzapiną vartojuusiems pacientams rečiau negu vartojuusiems titruotą haloperidolio dozę pasireiškė parkinsonizmas, akatizija ir distonija. Nesant išsamios informacijos apie jau buvusius ūminius ar vėlyvuosius ekstrapiramidinius judėjimo sutrikimus, šiuo metu negalima teigti, kad olanzapinas rečiau sukelia vėlyvają diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

⁷ Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiu: prakaitavimas, nemiga, drebuly, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

⁸ Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradedant gydymą buvo normali, prolaktino koncentracijos plazmoje vartojant olanzapiną viršijo viršutinę normos ribą. Daugumai šių pacientų koncentracijos padidėjimas buvo lengvas ir viršutinę normos ribą viršijo mažiau kaip du kartus.

⁹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas klinikinių tyrimų metu, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹⁰ Kaip įvertinta pagal klinikinių tyrimų metu išmatuotus rodmenis, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹¹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnis apskaičiuotas, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹² Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnio 95 % pasikliautinojo intervalo viršutinė riba apskaičiuota remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

Ilgalaikė (mažiausiai 48 savaičių) ekspozicija

Pacientų, kuriems atsirado nepageidaujamas kliniškai reikšmingas kūno svorio padidėjimas arba gliukozės, bendro/MTL/DTL cholesterolio ar trigliceridų kiekio pokytis, dalis laikui bėgant didėjo. Suaugusiems pacientams, baigusiems 9-12 mėnesių gydymą, vidutinis gliukozės kiekis kraujyje padidėjimo greitis maždaug po 6 gydymo mėnesių sulėtėdavo.

Papildoma informacija apie specialiųjų grupių pacientus

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo demencija sergantys senyvi pacientai, parodė mirčių ir cerebrovaskulinį nepageidaujamą reakciją padažnėjimą gydant olanzapinu, palyginti su placebo vartojimu (žr. 4.4 skyrių). Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su olanzapino vartojimu, šios grupės pacientams buvo eisenos sutrikimai ir pargriuvimai. Dažnai pasireiškė pneumonija, kūno temperatūros padidėjimas, letargija, eritema, regos haliucinacijos ir šlapimo nelaiumas.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė vaistų (dopamino agonistų) sukelta psichozė, susijusi su Parkinsono liga, duomenimis, dažnai ir dažniau nei vartojant placebo, pasunkėjo parkinsoniniai simptomai ir atsirado haliucinacijų.

Vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys bipoline manija, duomenimis, kartu su olanzapinu vartojant valproato, neutropenija pasireiškė 4,1 % atvejų. Galimas skatinamasis veiksnyς gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (\geq 10 %) drebuly, burnos džiūvimas, apetito ir svorio padidėjimas. Taip pat dažnai

stebėtas kalbos sutrikimas. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar divalproeksu, svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio svorio gydymo metu (iki 6 savaičių) nustatytas 17,4 % pacientų. Ilgalaikis (iki 12 mėnesių) olanzapino vartojimas atkryčio profilaktikai pacientams, kuriems diagnozuotas bipolinis sutrikimas, 39,9 % pacientų buvo susijęs su kūno svorio padidėjimu $\geq 7\%$ pradinio svorio.

Vaikų populiacija

Olanzapinu vaikai ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai negydomi. Palyginamujų paauglių ir suaugusiųjų gydymo klinikinių tyrimų neatlikta, visgi palyginti tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, ir suaugusiųjų tyrimų duomenys.

Toliau esančioje lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė paaugliams (13-17 metų) nei suaugusiesiems ar nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos tik trumpalaikių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, metu. Paaugliams kliniškai reikšmingai ($\geq 7\%$) kūno svoris padidėjo dažniau, negu suaugusiems žmonėms, kurių organizme ekspozicija buvo panaši. Ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos metu paauglių kūno svorio padidėjimo dydis ir paauglių, kurių kūno svoris padidėjo kliniškai reikšmingai, dalis buvo didesni, negu trumpalaikės ekspozicijos metu.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni. Svorio padidėjimas¹³, trigliceridų koncentracijos padidėjimas¹⁴, appetito padidėjimas.
Dažni. Cholesterolio koncentracijos padidėjimas¹⁵.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni. Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni. Burnos džiūvimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni. Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Labai dažni. Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas¹⁶.

¹³ Svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio kūno svorio (kg) po trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 22 dienos) buvo labai dažnas (40,6 %), $\geq 15\%$ pradinio kūno svorio – dažnas (7,1 %) ir $\geq 25\%$ – dažnas (2,5 %). Dėl ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos 89,4 % paauglių kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, 55,3 % paauglių – $\geq 15\%$ ir 29,1 % paauglių – $\geq 25\%$.

¹⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,016 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l), o ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius ($\geq 1,016$ – $< 1,467$ mmol/l) iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Normalios pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius (< 4,39 mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 5,17$ mmol/l) nustatytas dažnai. Ribinės pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17$ – $6,2$ mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2$ mmol/l) buvo labai dažnas.

¹⁶ Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistemoje.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai ($> 10\%$) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrija, įvairūs ekstrapiramidiniai simptomai, sąmonės slopinimas nuo sedacijos iki komos.

Kitos kliniškai reikšmingos perdozavimo pasekmės yra kliedėjimas, traukuliai, koma, galimas piktybinis neurolepsinio sindromas, kvėpavimo slopinimas, aspiracija, hipertenzija ar hipotenzija, širdies aritmijos ($< 2\%$ perdozavimo atvejų) ir širdies bei kvėpavimo sustojimas. Pasitaikė mirties atvejų, kai buvo iš karto suvartota tik 450 mg, tačiau pacientas iš karto išgérės, maždaug 2 g olanzapino, išgyveno.

Gydymas

Specifinio olanzapino priešnuodžio nėra. Nerekomenduojama sukelti vėmimą. Reikia taikyti standartinį apsinuodijimo gydymą (t. y. plauti skrandį, skirti aktyvintos anglies). Kartu vartojama aktyvintoji anglis 50-60 % sumažina išgerto olanzapino biologinį prieinamumą.

Atsižvelgiant į klinikinę būklę, būtina pradėti simptominį gydymą ir stebeti gyvybines organų funkcijas, gydyti hipotenziją ir kolapsą bei užtikrinti kvėpavimo funkciją. Negalima vartoti epinefrino, dopamino ir kitų simpatomimetikų, kuriems būdingas beta agonistinis aktyvumas, nes, stimuliuojant beta adrenoreceptorius, gali sustiprėti hipotenzija. Reikia nuolat tirti širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, kad būtų nustatytos galimos aritmijos. Pacientą reikia atidžiai stebeti tol, kol išnyks simptomai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – neuroleptikai, diazepinai, oksazepinai, tiazepinai ir oksepinai, ATC kodas – N05A H03.

Farmakodinaminis poveikis

Olanzapinas yra antipsichozinis, slopinantis maniją ir stabilizuojantis nuotaiką vaistas, plačiai farmakologiškai veikiantis daugelį receptorų sistemų.

Iliklininiai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ($K_i < 100 \text{ nM}$) serotoninino 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamino D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerginiams muskarino M₁-M₅, α₁ adrenerginiams ir histamino H₁ receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profilį. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotoninino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotoninino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams. Elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad olanzapinas selektyviai mažina mezolimbinių (A10) dopaminerginių neuronų iškrovą ir beveik neveikia motorines funkcijas reguliuojančios dryžuotojo kūno (A9) sistemos. Olanzapino dozės, slopinančios sąlyginį vengimo refleksą (testas antipsichoziniams poveikiui įvertinti), yra mažesnės negu sukeliančios katalepsiją (nepageidaujamo motorikos poveikio indikatorius). Atliekant „anksiolitinį“ testą, skirtingai negu kai kurie kiti antipsichoziniai vaistai, olanzapinas padidina atsaką.

Sveikiems savanoriams, išgėrusiems vienkartinę 10 mg olanzapino dozę, pozitronų emisijos tomografijos (PET) būdu buvo nustatyta, kad daugiau olanzapino prisijungė prie 5 HT_{2A} receptorų negu prie dopamino D₂ receptorų. Be to, vieno fotono (vieno protono) emisinė kompiuterinė tomografija (angl., *Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT]*) tyrimo su šizofrenija sergančiaisiais metu nustatyta, kad sėkmingai olanzapinu gydomų pacientų dryžuotajame kūne buvo

mažiau užimtų D₂ receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klozapinu gydomų pacientų.

Klinikinis veiksmingumas

Dviejuose iš dviejų placebo ir dviejuose iš trijų lyginamuosiuose kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems daugiau nei 2 900 šizofrenija sergantiems pacientams su teigiamais ir neigiamais simptomais olanzapinas statistiškai patikimai sumažino ir vienus, ir kitus simptomus.

Tarptautiniame palyginamajame klinikiniame tyrime, atliktame dvigubai aklu būdu, dalyvavo 1 481 pacientas, sergantis šizofrenija, šizoafektiniu ar panašiu sutrikimu, kuriems buvo įvairaus laipsnio asocijuotų depresijos simptomų (prieš gydymą vidutinis rodiklis pagal Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalę buvo 16,6). Prospektivyi antrinė nuotaikos skalės rodiklių prieš gydymą ir galutinių tyrimo rezultatų pokyčio analizė parodė statistiškai patikimą pagerėjimą ($p = 0,001$) gydant olanzapinu (-6) palyginti su haloperidoliu (-3,1).

Pacientams, sergantiems bipoliniu sutrikimu, manijos ar mišraus epizodo metu olanzapino efektyvumas buvo didesnis nei placebo ir valproato (divalproeks) slopinant manijos simptomus 3 savaites. Olanzapino efektyvumas buvo panašus kaip haloperidolio lyginant manijos ir depresijos simptomų sumažėjimo santykį per 6 ir 12 savaičių. Klinikinio tyrimo, kai buvo skiriamas litis arba valproatas mažiausiai 2 savaites, papildomai paskyrus 10 mg olanzapino (gydymas kartu su ličiu arba valproatu) manijos simptomų slopinimas buvo geresnis nei skiriant vien litį arba valproatą 6 savaites.

12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapinu, buvo atsitiktinai skirtas olanzapinas arba placebas.

Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebas nutraukė pirminį bipolarinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebą užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antrio 12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapino ir ličio deriniu, buvo atsitiktinai skirtas tik olanzapinas arba tik litis. Olanzapinas statistiškai patikimai ne blogiau nei litis nutraukė pirminį bipolarinio sutrikimo pasikartojimą (olanzapinas 30,0 %, litis 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mėnesių klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos arba mišrus epizodas buvo sėkmingai nuslopintas skiriant olanzapiną kartu su vienu iš nuotaikų stabilizuojančių vaistų (ličiu arba valproatu), ilgalaikis gydymas olanzapinu kartu su ličiu arba valproatu nebuvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už gydymą tik ličiu arba valproatu pavélinant bipolarinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaičių) ir manijos, susijusios su bipolariniu I tipo sutrikimu (3 savaičių) gydymo veiksmingumo tyrimų, kuriuose dalyvavo mažiau kaip 200 paauglių, duomenimis. Buvo vartojamos lanksčios olanzapino dozės: nuo 2,5 iki 20 mg per parą. Gydant olanzapinu, paauglių kūno svoris padidėjo reikšmingai daugiau negu suaugusių žmonių. Bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir prolaktino koncentracijų nevalgius (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) pokytis paaugliams buvo didesnis nei suaugusiesiems. Kontroliuojamųjų duomenų apie ilgalaikį poveikį ar ilgalaikį saugumą nėra (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Informacija apie ilgalaikį saugumą yra ribota, nes visų pirma yra pagrista atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija krauko plazmoje būna po 5-8 valandų. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus išgerto vaisto biologinis įsisavinimas, lyginant su pavartotu į veną, nenustatytas.

Pasiskirstymas

Maždaug 93 % olanzapino būna prisijungusio prie plazmos baltymų, kai koncentracija kraujyje yra nuo 7 ng/ml iki 1 000 ng/ml ribose. Daugiausia olanzapino prisijungia prie albumino ir α_1 rūgščiojo glikoproteino.

Biotransformacija

Olanzapinas metabolizuojamas kepenyse konjugacijos ir oksidacijos būdu. Daugiausia cirkuliuoja metabolito 10-N-gliukuronido, kuris nepraeina pro hematoencefalinį barjerą. Veikiant citochromams P450-CYP1A2 ir P450-CYP2D6, susidaro N-dezmetilo ir 2-hidroksimetilo metabolitų. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad abu metabolitai *in vivo* veikia žymiai silpniau negu olanzapinas. Todėl farmakologinis poveikis daugiausia priklauso nuo olanzapino.

Eliminacija

Sveikų asmenų galutinis išgerto olanzapino pusinės eliminacijos periodas priklausė nuo amžiaus ir lyties.

Sveikų senyvų pacientų (65 metų ir daugiau), lyginant su jaunesniais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 51,8 val. ir 33,8 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 17,5 l/val. ir 18,2 l/val.). Senyvų pacientų farmakinetikos kintamumas atitinka jaunesnių pacientų ribas. 44 vyresniems kaip 65 metų pacientams, sergantiems šizofrenija, 5-20 mg vaisto paros dozės nebuvo susijusios su išskirtiniu nepageidaujamu poveikiu.

Moterų, lyginant su vyrais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo šiek tiek ilgesnis (atitinkamai 36,7 val. ir 32,3 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,9 l/val. ir 27,3 l/val.). Tačiau olanzapinas (5-20 mg) buvo toks pat saugus ir moterims (n = 467), ir vyrams (n = 869).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 10 ml/min.), lyginant su sveikaisiais, nustatyta tik neryškių vidutinio pusinės eliminacijos periodo (atitinkamai 37,7 val. ir 32,4 val.) ir vaisto klirenso (atitinkamai 21,2 l/val. ir 25,0 l/val.) skirtumų. Masių pusiausvyros tyrimų metu nustatyta, kad 57 % radioaktyviaja medžiaga žymėto olanzapino išskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamujų, kuriems diagnozuota kliniškai reikšminga (A [n = 5] ar B [n = 1] klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) cirozė, organizme, atskleidė nedidelį poveikį per burną pavartoto olanzapino (2,5 – 7,5 mg vienkartinės dozės) farmakokinetinėms savybėms: šiek tiek padidėjo sisteminis klirensas iš tiriamujų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizmo ir buvo greitesnė pusinė eliminacija, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (n = 3). Tiriamujų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamujų, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (0/3; 0 %).

Rūkymas

Nerūkančių pacientų (vyrų ir moterų), lyginant su rūkančiais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 38,6 val. ir 30,4 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,6 l/val. ir 27,7 l/val.).

Olanzapino klirensas yra mažesnis senyvų pacientų lyginant su jaunesniais, moterų lyginant su vyrais, ir nerūkančių lyginant su rūkančiais. Tačiau amžiaus, lyties ir rūkymo įtaka olanzapino klirensui ir pusinės eliminacijos periodui yra nedidelė lyginant su bendraisiais individu tarpusavio skirtumais.

Tiriant trijų populiacijų (baltųjų, japonų ir kinų) farmakokinetikos rodiklius, skirtumų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Paaugliai (13-17 metų). Olanzapino farmakokinetika paauglių ir suaugusiųjų organizme panaši. Kinikinių tyrimų duomenimis, vidutinė olanzapino ekspozicija paauglių organizme maždaug 27 % didesnė. Demografiniai paauglių ir suaugusiųjų skirtumai yra šie: vidutinis paauglių kūno svoris yra mažesnis, mažiau paauglių rūko. Šie veiksnių gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

5.3 Ikklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjės aktyvumas, koma, drebuly, kloniniai traukuliai, seilėtekis ir nepriaugės svoris. Vidutinė mirtina dozė buvo apie 210 mg/kg pelėms ir apie 175 mg/kg žiurkėms. Šunys toleravo ir nenugašo nuo vienkartinės dozės iki 100 mg/kg. Jiems buvo šių klinikinių reiškinių: sedacija, ataksija, drebuly, padažnėjės širdies ritmas, pasunkėjės kvépavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukelė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonę.

Kartotinių dozių toksiškumas

Trijų mėnesių tyrimų su pelėmis ir vienerių metų tyrimų su žiurkėmis bei šunimis metu buvo nustatyti šie vyraujantys poveikiai: CNS slopinimas, anticholinerginis poveikis ir periferinio kraujo pokyčiai. CNS slopinimui pasireiškė tolerancija. Nuo didelių vaisto dozių sulėtėjo augimas. Žiurkėms atsirado grįztamujų reiškinių, susijusių su padidėjusiu prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštis ir pieno liaukos epitelis.

Hematologinis toksiškumas

Visų rūšių gyvūnams pakito kraujo rodikliai. Tai ir nuo dozės priklausantis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas pelėms ir nespecifinis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas žiurkėms, tačiau citotoksinio vaisto poveikio kaulų čiulpams nenustatyta. Keliems šunims, gavusiems 8 mg/kg ar 10 mg/kg per parą (bendra olanzapino ekspozicija [AUC] 12-15 kartų didesnė negu skiriant 12 mg dozę žmogui), nustatyta laikina neutropenija, trombocitopenija ar anemija. Šunų, kurių kraujyje buvo nustatyta citopenija, kaulų čiulpų kamieninės ir proliferuojančios ląstelės buvo nepakitusios.

Reprodukcinis toksiškumas

Olanzapinas neveikė teratogeniškai. Raminamasis poveikis turėjo įtakos žiurkių patinų poravimuisi. 1,1 mg/kg dozė (3 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) veikė žiurkių estrogeninius ciklus, 3 mg/kg dozė (9 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) – reprodukciją. Žiurkių, kurios gavo olanzapino, palikuonių fetalinė raida sulėtėjo, jų aktyvumas laikinai sumažėjo.

Mutageniškumas

Standartiniais tyrimais, iš jų bakterijų mutacijos testais bei *in vitro* ir *in vivo* žinduolių testais, mutageninio ar klastogeninio olanzapino poveikio nenustatyta.

Kancerogeniškumas

Įvertinus tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis rezultatus, galima teigti, kad olanzapinas nėra kancerogeniškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sarašas

Manitolis (E 421)

Mikrokristalinė celiuliozė

Aspartamas (E 951)

Krospovidonas

Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis jos turinys

Aluminio/aluminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28, 56, 70 ar 98 tablečių dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/013
EU/1/09/587/014
EU/1/09/587/015
EU/1/09/587/024

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimodata: 2009 m. gruodžio 03 d.

Perregistravimodata: 2014 m. rugpjūtis 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 20 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĒTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg olanzapino (*olanzapinum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: Kiekvienoje tabletėje yra 0,92 mg aspartamo. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Geltona, apvali, plokščia, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „OL“, o kitoje - „F“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusieji

Olanzapino skiriama šizofrenijai gydyti.

Olanzapinas veiksmingas palaikomajam gydymui, pagerėjus klinikinei būklei tiems pacientams, kuriems pradinis gydymas buvo efektyvus.

Olanzapino skiriama vidutinio sunkumo ir sunkių manijos epizodų gydymui.

Pacientams, kuriems manijos epizodų gydymas olanzapinu buvo sėkmingas, olanzapinas vartojamas bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktikai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusiesiems

Šizofrenija. Rekomenduojama pradinė olanzapino dozė yra 10 mg per parą.

Manijos epizodas. Pradinė olanzapino dozė – 15 mg vieną kartą per parą gydant tik juo ir 10 mg per parą skiriant kombinuotą gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktika. Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg per parą. Pacientams, kurių manijos epizodas yra gydomas olanzapinu, bipolinio sutrikimo pasikartojimo profilaktinis gydymas tēsiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia testi (jei reikia koregavus dozę) kartu su papildomu nuotaikos simptomų gydymu, atsižvelgiant į kliniką.

Šizofrenijos, manijos epizodo gydymo ir bipolinio sutrikimo pasikartojimų profilaktikos metu paros dozė gali būti palaipsniui koreguojama pagal ligonio klinikinę būklę i nuo 5 mg iki 20 mg per parą ribose. Didinti dozę iki didesnės nei rekomenduojama pradinė patariama tik kruopščiai kartotinai įvertinus klinikinę ligonio būklę ir paprastai turi būti atliekamas ne trumpesnias kaip 24 valandų intervalais. Olanzapiną galima skirti nepriklausomai nuo valgio, kadangi maistas neveikia jo absorbcijos. Nutraukti gydymą olanzapinu reikia palaipsniui mažinant dozę.

Specialiųjų populiacijų pacientams

Senyvi žmonės

Senyvo amžiaus pacientams mažesnė pradinė dozė (5 mg per parą) paprastai nerekomenduojama, tačiau, atsižvelgiant į tam tikrus klinikinius faktorius, ją kartais tenka skirti 65 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

Šiemis pacientams rekomenduojama skirti mažesnę (5 mg) pradinę dozę. Esant vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumui (cirozė, A ar B Child-Pugh klasė), reikia skirti 5 mg pradinę dozę, kurią galima didinti labai atsargiai.

Rūkantys pacientai

Nerūkantiems pacientams pradinės dozės ir dozių intervalų nereikia keisti. Rūkymas gali skatinti olanzapino metabolizmą. Rekomenduojama stebeti klinikinę būklę ir, prieikus, apsvarstyti olanzapino dozės didinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

-
Kai yra daugiau nei vienas veiksnys, galintis lėtinti metabolizmą (moteriška lytis, senyvas amžius, nerūkymas), turi būti sprendžiamas mažesnės pradinės dozės skyrimas. Prieikus tokiemis pacientams dozė galima atsargiai didinti.

(Žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Olanzapino nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka. Trumpalaikių tyrimų su paaugliais metu nustatyta didesnis kūno svorio padidėjimas, didesni lipidų ir prolaktino koncentracijų pokyčiai nei tyrimų su suaugusiais pacientais metu (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Pacientai, kuriems nustatyta uždaro kampo glaukomos rizika.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Antipsichoziniai vaistiniai preparatai gydomų pacientų klinikinę būklę gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaičių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebeti.

Su demencija susijusios psichožes ir (arba) elgesio sutrikimai

Olanzapino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pasireiškia su demencija susiję psichožė ir (arba) elgesio sutrikimai, nes padidėja mirtingumas ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų rizika. Placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (6-12 savaičių trukmės) su senyvais (vidutinis amžius 78 metai) sergančiais demencija su psichoze ir (arba) elgesio sutrikimais pacientais, gydytų olanzapinu pacientų mirčių dažnis buvo 2 kartus didesnis nei gavusių placebą (atitinkamai 3,5 %, palyginti su 1,5 %). Didesnis mirčių dažnis nebuvo susijęs su olanzapino doze (vidutinė paros dozė 4,4 mg) ar gydymo trukme. Šios grupės pacientų mirtingumo dažnio padidėjimą gydant olanzapinu gali lemti tokie rizikos veiksniai kaip amžius > 65 metų, disfagija, sedacija, mitybos sutrikimai ir dehydratacija, plaučių ligos (t.y. pneumonija su aspiracija arba be jos), arba kartu vartojami benzodiazepinai. Tačiau mirčių dažnis olanzapinu gydytų pacientų grupėje buvo didesnis negu gavusių placebą pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksniių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujamų cerebrovaskulinų reiškinį (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priešpuoliai), išskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebą (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %). Visi olanzapiną ir placebą vartojo pacientai, patyrę cerebrovaskulinų reiškinį, turėjo rizikos

veiksnių. Buvo pripažinta, kad > 75 metų amžius ir kraujagyslinė / mišri demencija gydant olanzapinu yra NCVR rizikos veiksnių. Šiu tyrimu metu olanzapino veiksmingumas nebuvo nustatytas.

Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltomis psichozėms gydinti Parkinsono liga sergantiems pacientams. Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad skiriant olanzapiną labai dažnai ir dažniau nei placebo grupėje (žr. 4.8 skyrių) Parkinsono ligos simptomai pasunkėjo ir atsirado halucinacijų bei olanzapinas nebuvo veiksmingesnis, palyginti su placebo, gydant psichozės simptomus. Šių klinikinių tyrimų metu iš anksto buvo reikalaujama, kad ligos būklė būtų stabili vartojant mažiausias veiksmingesias vaistinių preparatų Parkinsono ligai gydinti (dopamino agonistų) dozes ir visų klinikinių tyrimų metu nebūtų keičiami nei vaistiniai preparatai Parkinsono ligai gydinti, nei jų dozės. Gydymas olanzapinu buvo pradėtas nuo 2,5 mg per parą ir tyrėjų nuožiūra titruojamas iki didžiausios 15 mg paros dozės.

Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)

PNS – tai gyvybei pavojingas būklė, kurią sukelia antipsichoziniai vaistiniai preparatai. Žinomi reti atvejai, kai ši sindromą sukėlė olanzapinas. PNS kliniškai pasireiškia hiperpireksija, raumenų rigidiškumu, sutrikusia psichika ir autonominės nervų sistemos nestabilumu (nenormaliai pulsu ir kraujospūdžiu, tachikardija, prakaitavimu ir širdies ritmo sutrikimu). Taip pat gali padidėti kreatino fosfokinazės koncentracija, pasireikštį mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Pasireiškus klinikiniams PNS simptomams ar be priežasties labai padidėjus kūno temperatūrai, bet nenustačius papildomų klinikinių PNS požymių, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, išskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis mirtį lēmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš jų prieš tai padidėjo kūno svoris, kas galėjo būti predisponuojančiu veiksniu. Gydymo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebeti, ar antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliarai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliarai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 4, 8 ir 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas ketvirtę.

Lipidų pokyčiai

Placebo kontroliuojamų tyrimų metu olanzapinu gydomiems pacientams atsirado nepageidaujami lipidų pokyčiai (žr. 4.8 skyrių). Lipidų pokyčius reikia atitinkamai kontroliuoti, ypatingai tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniai vaistiniai preparatai, išskaitant Olanzapine Glenmark, gydomiems pacientams reikia reguliarai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniai vaistiniai preparatais gaires, pvz.: prieš pradedant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

Anticholinerginis poveikis

Olanzapinas *in vitro* veikia anticholinergiskai, tačiau klinikinių tyrimų patirtis rodo, kad šių reiškinii būna retai. Kadangi dar yra mažai klinikinės patirties olanzapinu gydant ligonius, sergančius ir kitomis ligomis, todėl jų reikia atsargiai skirti tiems asmenims, kuriems yra prostatos hipertrofija, paralyžinis žarnų nepraeinamumas ar panaši būklė.

Kepenų funkcija

Dažnai, ypač gydymo pradžioje, buvo stebimas laikinas besimptominis kepenų aminotransferazių ALT, AST aktyvumo padidėjimas. Atsargiai vaistą skirti ir atliki pakartotiną tyrimą pacientams, kuriems padidėjės ALT ir (ar) AST aktyvumas, yra kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, būklė,

susijusi su ribotu kepenų funkcijos rezervu, taip pat gydomiems hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Diagnozavus hepatitą (įskaitant hepatoceliularinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažaidą), gydymą olanzapinu nutraukti.

Neutropenija

Olanzapino atsargiai skiriama pacientams, kurių leukocitų ir (ar) neutrofilų skaičius dėl bet kokios priežasties yra sumažėjęs, vartojantiems neutropeniją sukeliančius vaistus, pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs vaistų sukeltas kaulų čiulpų slopinimas (toksišumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlus i kita liga, spindulinis gydymas ar chemoterapija, taip pat tiems asmenims, kuriems yra hipereozinofilinės būklės ar mieloproliferacinė liga. Skiriant olanzapiną kartu su valproatu, dažnai pastebėta neutropenija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Staigiai nutraukus gydymą olanzapinu, retai (nuo $\geq 0,01\%$ iki $< 0,1\%$) buvo pranešta apie ūminiu simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebilio, nerimo, pykinimo ar vėmimo, atsiradimą.

QT intervalas

Klinikinių tyrimų metu kliniškai reikšmingas QTc intervalo pailgėjimas (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundžių [msek] bet kuriuo metu po bazinio dydžio nustatymo pacientams, kurių bazinis QTcF < 500 msek) olanzapinu gydytiems pacientams buvo nedažnas (nuo 0,1 % iki 1 %), jokių reikšmingų su tuo susijusių nepageidaujamų širdies reiškinių skirtumų, palyginant su placebo, nebuvo. Tačiau olanzapiną reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, ilginančiais QTc intervalą, ypač senyviems pacientams, taip pat asmenims, kuriems yra įgimtas ilgo QT sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, širdies hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnezemija.

Tromboembolija

Gauta nedažnų pranešimų ($\geq 0,1\%$ ir $< 1\%$ atvejų) apie tai, kad gydymas olanzapinu buvo susijęs su venų tromboembolija. Priežastinio ryšio tarp gydymo olanzapinu ir venų tromboembolijos nenustatyta. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad šizofrenija sergantys pacientai dažnai turi venų tromboembolijos rizikos veiksnių, reikia nustatyti visus galimus venų tromboembolijos rizikos veiksnius (pvz., pacientų imobilizacija) ir imtis profilaktinių priemonių.

Bendrasis poveikis CNS

Olanzapinas tiesiogiai veikia CNS, todėl ypač atsargiai ji reikia vartoti kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais ir alkoholiu. *In vitro* jis veikia antagonistiskai dopaminui, todėl gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

Traukuliai

Olanzapiną atsargiai skirti asmenims, kuriems yra buvę traukulių arba yra traukulių slenkstį mažinančią veiksnių. Pranešta, kad olanzapinu gydomiems pacientams traukuliai pasireiškia nedažnai, dažniausiai tuomet, kai traukulių yra buvę anksčiau arba yra traukulių rizikos veiksnių.

Vėlyvoji diskinezija

Vienerių metų ir trumpesni lyginamieji tyrimai parodė, kad olanzapinas statistiškai patikimai rečiau sukelia diskineziją. Vėlyvosios diskinezijos rizika didėja gydant ilgai, todėl, atsiradus jos požymiams, reikia spręsti, ar mažinti vaisto dozę ar jo nebevartoti. Šie simptomai gali laikinai pablogėti ar net ir atsirasti nutraukus.

Ortostatinė hipotenzija

Olanzapino klinikinių tyrimų metu kai kuriems senyviems pacientams stebėta ortostatinė hipotenzija. Todėl vyresniems kaip 65 metų pacientams rekomenduojama periodiškai matuoti kraujospūdį.

Staigi kardinalinė mirtis

Po olanzapino patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientų, vartojančių olanzapiną, staigios mirties atvejus. Remiantis retrospektyviojo stebėjimo kohortos tyrimo duomenimis, daroma prielaida, kad pacientams, vartojantiems olanzapiną, staigios mirties rizika yra maždaug du kartus didesnė nei

antipsichozinių vaistinių preparatų nevartojantiems pacientams. Šio tyrimo duomenimis, olanzapino keliamą riziką buvo panaši į riziką, kurią kelia atipiniai antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įtraukti į jungtinę analizę.

Vaikų populiacija

Olanzapinas nevartojamas vaikams ir paaugliams gydyti. Tyrimų, kuriuose dalyvavo 13-17 metų pacientai, metu pasireiškė įvairios nepageidaujančios reakcijos, išskaitant svorio padidėjimą, medžiagų apykaitos pokyčius ir prolaktino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Fenilalaninas

Olanzapine Glenmark sudėtyje yra medžiagos, iš kurios susidaro fenilalaninas. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija.

4.5 Sąveika su kita vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlirkti tik suaugusiesiems.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

Olanzapiną metabolizuojant CYP1A2, todėl medžiagos, kurios specifiškai indukuoja ar slopinā šī izofermentą, gali veikti olanzapino farmakokinetiką.

CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolismą gali greitinti rūkymas ir karbamazepinas, kurie gali mažinti šio vaisto koncentraciją. Olanzapino klirensas padidėja nedaug ar vidutiniškai. Dėl to klinikinių pasekmių paprastai nebūna, tačiau rekomenduojama stebeti paciento būklę ir prireikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopinā olanzapino metabolismu. Fluvoksaminā vartojoančioms nerūkančiom moterims olanzapino C_{max} vidutiniškai padidējo 54 %, o jį vartojantiems rūkantiems vyrams – 77 %. Olanzapino plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) vidutiniškai padidējo atitinkamai 52 % ir 108 %. Pacientams, vartojantiems fluvoksaminā ar bet kuri kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozēs sumažinimą.

Sumažėjės biologinis prieinamumas

Geriamojo olanzapino biologinį prieinamumą 50-60 % sumažina kartu vartojama aktyvinta anglis, todėl ją reikia skirti 2 valandas prieš arba po olanzapino vartojimo.

Fluoksetinas (CYP2D6 inhibitorius), vienkartinės antacidinių vaistų (aliuminio, magnio) ar cimetidino dozēs reikšmingai olanzapino farmakokinetikos nekeičia.

Galimas olanzapino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Olanzapinas gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

In vitro olanzapinas neslopinā pagrindinių CYP450 izofermentų (pvz., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4), todėl specifinės sąveikos nesitikima. Tai patvirtina ir tyrimai *in vivo*, kurių metu nepastebėta šiu aktyvių medžiagų: triciklių antidepressantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamo (CYP3A4 ir 2C19) – metabolizmo slopinimo.

Sąveikos nepastebėta ir olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar biperidenu.

Stebint terapinę valproato plazmos koncentraciją nenustatyta, kad reikėtų koreguoti valproato dozę pradėjus kartu skirti olanzapiną.

Bendrasis poveikis CNS

Reikia atsargiai gydyti pacientus, kurie geria alkoholio arba vartoja vaistinių preparatų, galinčių slopinti centrinę nervų sistemą

Olanzapiną vartoti kartu su vaistiniai preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniai preparatais, ilginančiais QTc intervalą, reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Néra adekvačių ir gerai kontroliuojamų olanzapino poveikio nėščiajai tyrimų. Ši vaistą vartojančią moterį reikia įspėti, kad ji praneštų savo gydytojui, jei pastojo ar ketina pastoti. Dar néra pakankamai duomenų apie šio vaisto poveikį žmogaus vaisiui, todėl nėščiosioms jo galima skirti tik tuomet, kai laukiamas nauda pateisins galimą riziką vaisiui.

Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (išskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, išskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtingi. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo distreso irapsunkinto žindymo atvejus. Todėl tokį naujagimių būklę reikia atidžiai stebeti.

Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikij žindančiomis moterimis buvo nustatyta, kad olanzapino patenka į motinos pieną. Kai vaisto koncentracija plazmoje pastovi, vidutinė kūdikio ekspozicija (mg/kg) yra 1,8 % motinos olanzapino dozės (mg/kg). Pacientėms reikia patarti, kad, vartodamos olanzapiną, kūdikio nežindytų.

Vaisingumas

Poveikis vaisingumui nežinomas (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie iki klinikinių tyrimų duomenis).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Olanzapinas gali sukelti mieguistumą ir galvos svaigimą, todėl jį vartojantys asmenys turi būti atsargūs valdydami mechanizmus ir vairuodami.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė $\geq 1\%$ pacientų), susijusios su olanzapino vartojimu, buvo somnolencija, kūno svorio padidėjimas, eozinofilija, prolaktino, cholesterolio, gliukozės ir trigliceridų koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), gliukozurija, apetito padidėjimas, galvos svaigimas, akatizija, parkinsonizmas, leukopenija, neutropenia (žr. 4.4 skyrių), diskinezija, ortostatinė hipotenzija, anticholinerginis poveikis, trumpalaikis simptomų nesukeliantis kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), išbėrimas, astenija, nuovargis, karščiavimas, artralgija, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas, didelis gama gliutamiltransferazės aktyvumas, didelė šlapimo rūgšties koncentracija, didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ir edema.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių tyrimų duomenys, gauti iš pavienių pranešimų ir klinikinių tyrimų. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
	Eozinofilija Leukopenija ¹⁰ Neutropenija ¹⁰		Trombocitopenija ¹¹	
Imuninės sistemos sutrikimai				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos ¹¹		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Svorio padidėjimas ¹	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas ^{2,3} Gliukozės koncentracijos padidėjimas ⁴ Trigliceridų koncentracijos padidėjimas ^{2,5} Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, išskaitant kelis miršt lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervų sistemos sutrikimai				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija ⁶ Parkinsonizmas ⁶ Diskinezija ⁶	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukiliu arba nustatyta rizikos veiksnių ¹¹ Distonija (išskaitant okulogiraciją) ¹¹ Vėlyvoji diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Mikčiojimas ¹¹ Neramių kojų sindromas ¹¹	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) ¹² Nutraukimo simptomai ^{7,12}	
Širdies sutrikimai				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių virpejimas,	

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
			staigi mirtis (žr. 4.4 skyrių) ¹¹	
Kraujagyslių sutrikimai				
Ortostatinė hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (įskaitant plaučių embolią ir gilių venų trombozę) (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
		Kraujavimas iš nosies ⁹		
Virškinimo trakto sutrikimai				
	Lengvas, trumpalaikis anticholinerginis poveikis, įskaitant vidurių užkietėjimą ir burnos džiūvimą	Pilvo pūtimas ⁹ Seilių hipersekrecija ¹¹	Pankreatitas ¹¹	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
	Trumpalaikis, simptomų nesukeliančios kepenų aminotransferazių (ALT, AST) suaktyvėjimas, ypač gydymo pradžioje (žr. 4.4 skyrių)		Hepatitis (įskaitant kepenų ląstelių, cholestazinę ar mišrų kepenų pažeidimą) ¹¹	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
	Išbėrimas	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija Alopecija		
				Vaistinio preparato sukelta reakcija, pasireiškianti su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
	Artralgija ⁹		Rabdomiolizė ¹¹	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
		Šlapimo nelaiikymas, šlapimo susilaikymas Sunkumas pradėti šlapintis ¹¹		

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu				
				Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiams (žr. 4.6 skyrių).
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				
	Erekcijos funkcijos sutrikimas vyrams, lytinio potraukio sumažėjimas moterims ir vyrams	Amenorėja, krūtų padidėjimas, galaktorėja moterims, ginekomastija / krūtų padidėjimas vyrams	Priapizmas ¹²	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietas pažeidimai				
	Astenija Nuovargis Edema Karščiavimas ¹⁰			
Tyrimai				
Prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas ⁸	Šarminės fosfatazės suaktyvėjimas ¹⁰ Didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ¹¹ Didelis gama gliutamil-transferazės aktyvumas ¹⁰ Didelė šlapimo rūgšties koncentracija ¹⁰	Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas		

¹ Neprisklausomai nuo pradinio kūno masės indekso (KMI), kliniškai reikšmingai kūno svoris padidėjo visiems tiriamiesiems. Dėl trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 47 dienos) kūno svoris $\geq 7\%$, palyginti su pradiniu, padidėjo labai dažnai (22,2 %), $\geq 15\%$ – dažnai (4,2 %) ir $\geq 25\%$ – nedažnai (0,8 %). Dėl ilgalaikės ekspozicijos (ne trumpesnės kaip 48 savaitės) kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ ir $\geq 25\%$ labai dažnai (atitinkamai 64,4 %, 31,7 % ir 12,3 %).

² Pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kieko padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

³ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,17 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17-6,2 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius ($< 5,56 \text{ mmol/l}$), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Ribinės pradinės gliukozės koncentracijos nevalgius ($\geq 5,56-7 \text{ mmol/l}$) padidėjimas iki didelės ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) buvo labai dažnas.

⁵ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,69 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės (\geq 2,26 mmol/l). Ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius (\geq 1,69-< 2,26 mmol/l) padidėjimas iki didelės (\geq 2,26 mmol/l) buvo labai dažnas.

⁶ Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojuusių placebo. Olanzapiną vartojuusiems pacientams rečiau negu vartojuusiems titruotą haloperidolio dozę pasireiškė parkinsonizmas, akatizija ir distonija. Nesant išsamios informacijos apie jau buvusius ūminius ar vėlyvuosius ekstrapiramidinius judėjimo sutrikimus, šiuo metu negalima teigti, kad olanzapinas rečiau sukelia vėlyvają diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

⁷ Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiu: prakaitavimas, nemiga, drebuly, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

⁸ Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradedant gydymą buvo normali, prolaktino koncentracijos plazmoje vartojant olanzapiną viršijo viršutinę normos ribą. Daugumai šių pacientų koncentracijos padidėjimas buvo lengvas ir viršutinę normos ribą viršijo mažiau kaip du kartus.

⁹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas klinikinių tyrimų metu, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹⁰ Kaip įvertinta pagal klinikinių tyrimų metu išmatuotus rodmenis, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹¹ Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnis apskaičiuotas, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

¹² Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnio 95 % pasikliautinojo intervalo viršutinė riba apskaičiuota remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

Ilgalaikė (mažiausiai 48 savaičių) ekspozicija

Pacientų, kuriems atsirado nepageidaujamas kliniškai reikšmingas kūno svorio padidėjimas arba gliukozės, bendro/MTL/DTL cholesterolio ar trigliceridų kiekio pokytis, dalis laikui bėgant didėjo. Suaugusiems pacientams, baigusiems 9-12 mėnesių gydymą, vidutinis gliukozės kiekis kraujyje padidėjimo greitis maždaug po 6 gydymo mėnesių sulėtėdavo.

Papildoma informacija apie specialiųjų grupių pacientus

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo demencija sergantys senyvi pacientai, parodė mirčių ir cerebrovaskulinį nepageidaujamą reakciją padažnėjimą gydant olanzapinu, palyginti su placebo vartojimu (žr. 4.4 skyrių). Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su olanzapino vartojimu, šios grupės pacientams buvo eisenos sutrikimai ir pargriuvimai. Dažnai pasireiškė pneumonija, kūno temperatūros padidėjimas, letargija, eritema, regos haliucinacijos ir šlapimo nelaiumas.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė vaistų (dopamino agonistų) sukelta psichozė, susijusi su Parkinsono liga, duomenimis, dažnai ir dažniau nei vartojant placebo, pasunkėjo parkinsoniniai simptomai ir atsirado haliucinacijų.

Vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys bipoline manija, duomenimis, kartu su olanzapinu vartojant valproato, neutropenija pasireiškė 4,1 % atvejų. Galimas skatinamasis veiksnyς gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (\geq 10 %) drebuly, burnos džiūvimas, apetito ir svorio padidėjimas. Taip pat dažnai

stebėtas kalbos sutrikimas. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar divalproeksu, svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio svorio gydymo metu (iki 6 savaičių) nustatytas 17,4 % pacientų. Ilgalaikis (iki 12 mėnesių) olanzapino vartojimas atkryčio profilaktikai pacientams, kuriems diagnozuotas bipolinis sutrikimas, 39,9 % pacientų buvo susijęs su kūno svorio padidėjimu $\geq 7\%$ pradinio svorio.

Vaikų populiacija

Olanzapinu vaikai ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai negydomi. Palyginamujų paauglių ir suaugusiųjų gydymo klinikinių tyrimų neatlikta, visgi palyginti tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, ir suaugusiųjų tyrimų duomenys.

Toliau esančioje lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė paaugliams (13-17 metų) nei suaugusiesiems ar nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos tik trumpalaikių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, metu. Paaugliams kliniškai reikšmingai ($\geq 7\%$) kūno svoris padidėjo dažniau, negu suaugusiems žmonėms, kurių organizme ekspozicija buvo panaši. Ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos metu paauglių kūno svorio padidėjimo dydis ir paauglių, kurių kūno svoris padidėjo kliniškai reikšmingai, dalis buvo didesni, negu trumpalaikės ekspozicijos metu.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytas sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni. Svorio padidėjimas¹³, trigliceridų koncentracijos padidėjimas¹⁴, appetito padidėjimas.
Dažni. Cholesterolio koncentracijos padidėjimas¹⁵.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni. Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni. Burnos džiūvimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni. Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Labai dažni. Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas¹⁶.

¹³ Svorio padidėjimas $\geq 7\%$ pradinio kūno svorio (kg) po trumpalaikio gydymo (vidutinė trukmė 22 dienos) buvo labai dažnas (40,6 %), $\geq 15\%$ pradinio kūno svorio – dažnas (7,1 %) ir $\geq 25\%$ – dažnas (2,5 %). Dėl ilgalaikės (mažiausiai 24 savaičių) ekspozicijos 89,4 % paauglių kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo $\geq 7\%$, 55,3 % paauglių – $\geq 15\%$ ir 29,1 % paauglių – $\geq 25\%$.

¹⁴ Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 1,016 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l), o ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius ($\geq 1,016$ – $< 1,467$ mmol/l) iki didelės ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Normalios pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius (< 4,39 mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 5,17$ mmol/l) nustatytas dažnai. Ribinės pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos nevalgius ($\geq 5,17$ – $6,2$ mmol/l) padidėjimas iki didelės ($\geq 6,2$ mmol/l) buvo labai dažnas.

¹⁶ Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistemo.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai ($> 10\%$) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrija, įvairūs ekstrapiramidiniai simptomai, sąmonės slopinimas nuo sedacijos iki komos.

Kitos kliniškai reikšmingos perdozavimo pasekmės yra kliedėjimas, traukuliai, koma, galimas piktybinis neurolepsinis sindromas, kvėpavimo slopinimas, aspiracija, hipertenzija ar hipotenzija, širdies aritmijos ($< 2\%$ perdozavimo atvejų) ir širdies bei kvėpavimo sustojimas. Pasitaikė mirties atvejų, kai buvo iš karto suvartota tik 450 mg, tačiau pacientas iš karto išgérės, maždaug 2 g olanzapino, išgyveno.

Gydymas

Specifinio olanzapino priešnuodžio nėra. Nerekomenduojama sukelti vėmimą. Reikia taikyti standartinį apsinuodijimo gydymą (t. y. plauti skrandį, skirti aktyvintos anglies). Kartu vartojama aktyvintoji anglis 50-60 % sumažina išgerto olanzapino biologinį prieinamumą.

Atsižvelgiant į klinikinę būklę, būtina pradėti simptominį gydymą ir stebeti gyvybines organų funkcijas, gydyti hipotenziją ir kolapsą bei užtikrinti kvėpavimo funkciją. Negalima vartoti epinefrino, dopamino ir kitų simpatomimetikų, kuriems būdingas beta agonistinis aktyvumas, nes, stimuliuojant beta adrenoreceptorius, gali sustiprėti hipotenzija. Reikia nuolat tirti širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, kad būtų nustatytos galimos aritmijos. Pacientą reikia atidžiai stebeti tol, kol išnyks simptomai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – neuroleptikai, diazepinai, oksazepinai, tiazepinai ir oksepinai, ATC kodas – N05A H03.

Farmakodinaminis poveikis

Olanzapinas yra antipsichozinis, slopinantis maniją ir stabilizuojantis nuotaiką vaistas, plačiai farmakologiškai veikiantis daugelį receptorų sistemų.

Iliklininiai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ($K_i < 100 \text{ nM}$) serotonino 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamino D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerginiams muskarino M_{1-M₅}, α₁ adrenerginiams ir histamino H₁ receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profilį. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotonino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotonino 5 HT₂ negu dopamino D₂ receptoriams. Elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad olanzapinas selektyviai mažina mezolimbinių (A10) dopaminerginių neuronų iškrovą ir beveik neveikia motorines funkcijas reguliuojančios dryžuotojo kūno (A9) sistemos. Olanzapino dozės, slopinančios salyginį vengimo refleksą (testas antipsichoziniams poveikiui įvertinti), yra mažesnės negu sukeliančios katalepsiją (nepageidaujamo motorikos poveikio indikatorius). Atliekant „anksiolitinį“ testą, skirtingai negu kai kurie kiti antipsichoziniai vaistai, olanzapinas padidina atsaką.

Sveikiems savanoriams, išgėrusiems vienkartinę 10 mg olanzapino dozę, pozitronų emisijos tomografijos (PET) būdu buvo nustatyta, kad daugiau olanzapino prisijungė prie 5 HT_{2A} receptorų negu prie dopamino D₂ receptorų. Be to, vieno fotono (vienu protonu) emisinė kompiuterinė tomografija (angl., *Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT]*) tyrimo su šizofrenija sergančiaisiais metu nustatyta, kad sėkmingai olanzapinu gydomų pacientų dryžuotajame kūne buvo

mažiau užimtų D₂ receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klozapinu gydomų pacientų.

Klinikinis veiksmingumas

Dviejuose iš dviejų placebo ir dviejuose iš trijų lyginamuosiuose kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems daugiau nei 2 900 šizofrenija sergantiems pacientams su teigiamais ir neigiamais simptomais olanzapinas statistiškai patikimai sumažino ir vienus, ir kitus simptomus.

Tarptautiniame palyginamajame klinikiniame tyrime, atliktame dvigubai aklu būdu, dalyvavo 1 481 pacientas, sergantis šizofrenija, šizoafektiniu ar panašiu sutrikimu, kuriems buvo įvairaus laipsnio asocijuotų depresijos simptomų (prieš gydymą vidutinis rodiklis pagal Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalę buvo 16,6). Prospektivyi antrinė nuotaikos skalės rodiklių prieš gydymą ir galutinių tyrimo rezultatų pokyčio analizė parodė statistiškai patikimą pagerėjimą ($p = 0,001$) gydant olanzapinu (-6) palyginti su haloperidoliu (-3,1).

Pacientams, sergantiems bipoliniu sutrikimu, manijos ar mišraus epizodo metu olanzapino efektyvumas buvo didesnis nei placebo ir valproato (divalproeks) slopinant manijos simptomus 3 savaites. Olanzapino efektyvumas buvo panašus kaip haloperidolio lyginant manijos ir depresijos simptomų sumažėjimo santykį per 6 ir 12 savaičių. Klinikinio tyrimo, kai buvo skiriamas litis arba valproatas mažiausiai 2 savaites, papildomai paskyrus 10 mg olanzapino (gydymas kartu su ličiu arba valproatu) manijos simptomų slopinimas buvo geresnis nei skiriant vien litį arba valproatą 6 savaites.

12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapinu, buvo atsitiktinai skirtas olanzapinas arba placebas.

Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebas nutraukė pirminį bipolarinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebą užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antrio 12 mėnesių pasikartojimo prevencijos klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos epizodas buvo sėkmingai nuslopintas olanzapino ir ličio deriniu, buvo atsitiktinai skirtas tik olanzapinas arba tik litis. Olanzapinas statistiškai patikimai ne blogiau nei litis nutraukė pirminį bipolarinio sutrikimo pasikartojimą (olanzapinas 30,0 %, litis 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mėnesių klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems manijos arba mišrus epizodas buvo sėkmingai nuslopintas skiriant olanzapiną kartu su vienu iš nuotaiką stabilizuojančių vaistų (ličiu arba valproatu), ilgalaikis gydymas olanzapinu kartu su ličiu arba valproatu nebuvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už gydymą tik ličiu arba valproatu pavélinant bipolarinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaičių) ir manijos, susijusios su bipolariniu I tipo sutrikimu (3 savaičių) gydymo veiksmingumo tyrimų, kuriuose dalyvavo mažiau kaip 200 paauglių, duomenimis. Buvo vartojamos lanksčios olanzapino dozės: nuo 2,5 iki 20 mg per parą. Gydant olanzapinu, paauglių kūno svoris padidėjo reikšmingai daugiau negu suaugusių žmonių. Bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir prolaktino koncentracijų nevalgius (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) pokytis paaugliams buvo didesnis nei suaugusiesiems. Kontroliuojamųjų duomenų apie ilgalaikį poveikį ar ilgalaikį saugumą nėra (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Informacija apie ilgalaikį saugumą yra ribota, nes visų pirma yra pagrista atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija krauko plazmoje būna po 5-8 valandų. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus išgerto vaisto biologinis įsisavinimas, lyginant su pavartotu į veną, nenustatytas.

Pasiskirstymas

Maždaug 93 % olanzapino būna prisijungusio prie plazmos baltymų, kai koncentracija kraujyje yra nuo 7 ng/ml iki 1 000 ng/ml ribose. Daugiausia olanzapino prisijungia prie albumino ir α_1 rūgščiojo glikoproteino.

Biotransformacija

Olanzapinas metabolizuojamas kepenyse konjugacijos ir oksidacijos būdu. Daugiausia cirkuliuoja metabolito 10-N-gliukuronido, kuris nepraeina pro hematoencefalinį barjerą. Veikiant citochromams P450-CYP1A2 ir P450-CYP2D6, susidaro N-dezmetilo ir 2-hidroksimetilo metabolitų. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad abu metabolitai *in vivo* veikia žymiai silpniau negu olanzapinas. Todėl farmakologinis poveikis daugiausia priklauso nuo olanzapino.

Eliminacija

Sveikų asmenų galutinis išgerto olanzapino pusinės eliminacijos periodas priklausė nuo amžiaus ir lyties.

Sveikų senyvų pacientų (65 metų ir daugiau), lyginant su jaunesniais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 51,8 val. ir 33,8 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 17,5 l/val. ir 18,2 l/val.). Senyvų pacientų farmakinetikos kintamumas atitinka jaunesnių pacientų ribas. 44 vyresniems kaip 65 metų pacientams, sergantiems šizofrenija, 5-20 mg vaisto paros dozės nebuvo susijusios su išskirtiniu nepageidaujamu poveikiu.

Moterų, lyginant su vyrais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo šiek tiek ilgesnis (atitinkamai 36,7 val. ir 32,3 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,9 l/val. ir 27,3 l/val.). Tačiau olanzapinas (5-20 mg) buvo toks pat saugus ir moterims (n = 467), ir vyrams (n = 869).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 10 ml/min.), lyginant su sveikaisiais, nustatyta tik neryškių vidutinio pusinės eliminacijos periodo (atitinkamai 37,7 val. ir 32,4 val.) ir vaisto klirenso (atitinkamai 21,2 l/val. ir 25,0 l/val.) skirtumų. Masių pusiausvyros tyrimų metu nustatyta, kad 57 % radioaktyviaja medžiaga žymėto olanzapino išskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamujų, kuriems diagnozuota kliniškai reikšminga (A [n = 5] ar B [n = 1] klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) cirozė, organizme, atskleidė nedidelį poveikį per burną pavartoto olanzapino (2,5 – 7,5 mg vienkartinės dozės) farmakokinetinėms savybėms: šiek tiek padidėjo sisteminis klirensas iš tiriamujų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizmo ir buvo greitesnė pusinė eliminacija, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (n = 3). Tiriamujų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamujų, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (0/3; 0 %).

Rūkymas

Nerūkančių pacientų (vyrų ir moterų), lyginant su rūkančiais, vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo ilgesnis (atitinkamai 38,6 val. ir 30,4 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 18,6 l/val. ir 27,7 l/val.).

Olanzapino klirensas yra mažesnis senyvų pacientų lyginant su jaunesniais, moterų lyginant su vyrais, ir nerūkančių lyginant su rūkančiais. Tačiau amžiaus, lyties ir rūkymo įtaka olanzapino klirensui ir pusinės eliminacijos periodui yra nedidelė lyginant su bendraisiais individu tarpusavio skirtumais.

Tiriant trijų populiacijų (baltųjų, japonų ir kinų) farmakokinetikos rodiklius, skirtumų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Paaugliai (13-17 metų). Olanzapino farmakokinetika paauglių ir suaugusiųjų organizme panaši. Kinikinių tyrimų duomenimis, vidutinė olanzapino ekspozicija paauglių organizme maždaug 27 % didesnė. Demografiniai paauglių ir suaugusiųjų skirtumai yra šie: vidutinis paauglių kūno svoris yra mažesnis, mažiau paauglių rūko. Šie veiksnių gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

5.3 Ikklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjės aktyvumas, koma, drebuly, kloniniai traukuliai, seilėtekis ir nepriaugės svoris. Vidutinė mirtina dozė buvo apie 210 mg/kg pelėms ir apie 175 mg/kg žiurkėms. Šunys toleravo ir nenugašo nuo vienkartinės dozės iki 100 mg/kg. Jiems buvo šių klinikinių reiškinių: sedacija, ataksija, drebuly, padažnėjės širdies ritmas, pasunkėjės kvépavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukelė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonę.

Kartotinių dozių toksiškumas

Trijų mėnesių tyrimų su pelėmis ir vienerių metų tyrimų su žiurkėmis bei šunimis metu buvo nustatyti šie vyraujantys poveikiai: CNS slopinimas, anticholinerginis poveikis ir periferinio kraujo pokyčiai. CNS slopinimui pasireiškė tolerancija. Nuo didelių vaisto dozių sulėtėjo augimas. Žiurkėms atsirado grįztamujių reiškinių, susijusių su padidėjusių prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštis ir pieno liaukos epitelis.

Hematologinis toksiškumas

Visų rūšių gyvūnams pakito kraujo rodikliai. Tai ir nuo dozės priklausantis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas pelėms ir nespecifinis cirkuliuojančių leukocitų skaičiaus sumažėjimas žiurkėms, tačiau citotoksinio vaisto poveikio kaulų čiulpams nenustatyta. Keliems šunims, gavusiems 8 mg/kg ar 10 mg/kg per parą (bendra olanzapino ekspozicija [AUC] 12-15 kartų didesnė negu skiriant 12 mg dozę žmogui), nustatyta laikina neutropenija, trombocitopenija ar anemija. Šunų, kurių kraujyje buvo nustatyta citopenija, kaulų čiulpų kamieninės ir proliferuojančios ląstelės buvo nepakitusios.

Reprodukcinis toksiškumas

Olanzapinas neveikė teratogeniškai. Raminamasis poveikis turėjo įtakos žiurkių patinų poravimuisi. 1,1 mg/kg dozė (3 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) veikė žiurkių estrogeninius ciklus, 3 mg/kg dozė (9 kartus didesnė už didžiausią žmogaus dozę) – reprodukciją. Žiurkių, kurios gavo olanzapino, palikuonių fetalinė raida sulėtėjo, jų aktyvumas laikinai sumažėjo.

Mutageniškumas

Standartiniais tyrimais, iš jų bakterijų mutacijos testais bei *in vitro* ir *in vivo* žinduolių testais, mutageninio ar klastogeninio olanzapino poveikio nenustatyta.

Kancerogeniškumas

Įvertinus tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis rezultatus, galima teigti, kad olanzapinas nėra kancerogeniškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)
Mikrokristalinė celiuliozė,
Aspartamas (E 951)
Krospovidonas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio/aluminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28, 35, 56, 70 ar 98 tablečių dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/016
EU/1/09/587/017
EU/1/09/587/018
EU/1/09/587/019
EU/1/09/587/025

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m gruodžio 03 d.
Preregistravimo data: 2014 m rugpjūtis 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTIA.
GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o
Fibichova 143, 566 17
Vysoké Mýto
Čekijos Respublika

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytais Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 2,5 mg tabletės

Olanzapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg olanzapino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

28 tabletės

56 tabletės

70 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/001
EU/1/09/587/002
EU/1/09/587/003

13. SERLIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Olanzapine Glenmark 2,5 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Aliuminio lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 2,5 mg tabletės

Olanzapinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 5 mg tabletės

Olanzapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg olanzapino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

28 tabletės

56 tabletės

70 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/004
EU/1/09/587/005
EU/1/09/587/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Olanzapine Glenmark 5 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Aliuminio lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 5 mg tabletės

Olanzapinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 7,5 mg tabletės

Olanzapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 7,5 mg olanzapino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

28 tabletės

56 tabletės

70 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/007
EU/1/09/587/008
EU/1/09/587/009

13. SERLIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Olanzapine Glenmark 7,5 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Aliuminio lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 7,5 mg tabletės

Olanzapinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 10 mg tabletės

Olanzapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg olanzapino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

28 tabletės

56 tabletės

70 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/010
EU/1/09/587/011
EU/1/09/587/012

13. SERLIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Olanzapine Glenmark 10 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Aliuminio lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 10 mg tabletės

Olanzapinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 15 mg tabletės

Olanzapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg olanzapino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

28 tabletės

56 tabletės

70 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/013
EU/1/09/587/014
EU/1/09/587/015

13. SERLIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Olanzapine Glenmark 15 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Aluminio lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 15 mg tabletės

Olanzapinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 20 mg tabletės

Olanzapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg olanzapino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

28 tabletės

35 tabletės

56 tabletės

70 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/587/016
EU/1/09/587/017
EU/1/09/587/018
EU/1/09/587/019

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Olanzapine Glenmark 20 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Aliuminio lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olanzapine Glenmark 20 mg tabletės

Olanzapinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Olanzapine Glenmark 2,5 mg tabletės
Olanzapine Glenmark 5 mg tabletės
Olanzapine Glenmark 7,5 mg tabletės
Olanzapine Glenmark 10 mg tabletės
Olanzapine Glenmark 15 mg tabletės
Olanzapine Glenmark 20 mg tabletės
olanzapinas (*olanzapinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes Jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Olanzapine Glenmark ir kam jis vartoamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Olanzapine Glenmark
3. Kaip vartoti Olanzapine Glenmark
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Olanzapine Glenmark
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Olanzapine Glenmark ir kam jis vartoamas

Olanzapine Glenmark sudėtyje yra veikliosios medžiagos olanzapine. Olanzapine Glenmark priklauso vaistų nuo psichozės grupei ir yra vartoamas toliau išvardytoms būklėms gydyti.

- Šizofrenija. Tai yra liga, kuriai būdingi šie simptomai: nesančių garsų girdėjimas, nesančių daiktų matymas ar jautimas, klaidingi įsitikinimai, neįprastas įtarumas ir nepritapimas. Žmonės, sergantys šia liga, gali jaustis prislėgti, apimti nerimo ar įsitempę.
- Vidutinio sunkumo ir sunkūs manijos epizodai. Tai yra būklė, kuriai būdingi susijaudinimo ar euforijos simptomai

Nustatyta, kad Olanzapine Glenmark apsaugo nuo šių simptomų pasikartojimo pacientams, kuriems pasireiškia bipolinis sutrikimas, jeigu gydant manijos epizodą, buvo reakcija į gydymą olanzapinu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Olanzapine Glenmark

Olanzapine Glenmark vartoti negalima

- Jeigu yra alergija (padidėjęs jautumas) olanzapinui arba bet kuriai šio vaisto pagalbinei medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginė reakcija gali pasireikšti bėrimu, niežėjimu, veido, lūpu tūnimu ar dusuliu. Jei Jums taip yra buvę, pasakykite gydytojui.
- Jeigu anksčiau buvo diagnozuota akių liga, pavyzdžiui, kurio nors tipo glaukoma (akispūdžio padidėjimas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Olanzapine Glenmark.

- Olanzapine Glenmark nerekomenduojama vartoti demencija sergantiems senyviems pacientams, nes tai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį.

- Šios rūšies vaistai gali sukelti neįprastus judesius, ypač veido ir liežuvio. Jei taip atsitiko Jums vartojant Olanzapine Glenmark, kreipkitės į gydytoją.
- Labai retai šios grupės vaistai gali sukelti s karščiavimą su padažnėjusių kvėpavimu, prakaitavimu, raumenų sąstingiu ir apsnūdimu ar mieguistumu. Jei taip atsitiko Jums, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Olanzapine Glenmark vartojantiems pacientams buvo nustatytais kūno svorio didėjimas. Jūs ir Jūsų gydytojas turite reguliarai tikrinti Jūsų kūno svorį. Apsvarstykite galimybę kreiptis į dietologą arba pagalbos sudarant dietos planą, jei reikia.
- Olanzapine Glenmark vartojantiems pacientams buvo išmatuotos didelės gliukozės ir riebiųjų medžiagų (trigliceridų ir cholesterolio) koncentracijos kraujyje. Gydytojas turės atlkti krauso tyrimus gliukozės ir tam tikrų riebiųjų medžiagų koncentracijoms kraujyje nustatyti prieš pradedant vartoti Olanzapine Glenmark ir reguliarai gydymo metu.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums arba kuriam nors Jūsų kraujo giminaičiui kraujagyslėse buvo susiformavę krauso krešuliai, nes į šį vaistą panašūs vaistai yra susiję su krauso krešulių formavimuisi.

Kiek galima greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors išvardytas sutrikimas.

- Insultas arba „mikro“ insultas (praeinantieji insulto simptomai).
- Parkinsono liga.
- Prostatos liga.
- Žarnų nepraeinamumas (paralyžinis žarnų nepraeinamumas).
- Kepenų ar inkstų liga.
- Krauso sutrikimai.
- Širdies liga.
- Diabetas.
- Priepuoliai (traukuliai).
- Jei žinote, kad dėl ilgo sunkaus viduriavimo ir vėmimo (šeikštulio) ar diuretikų (šlapimą varančių tablečių) vartojimo jums gali būti druskų stoka.

Jei sergate demencija, Jūs arba Jumis besirūpinantis asmuo ar giminaitis turi pranešti gydytojui, jei Jums kada nors yra buvęs insultas arba „mikro“ insultas.

Jei esate vyresnis kaip 65 metų, gydytojas gali reguliarai matuoti Jūsų kraujospūdį.

Vaikams ir paaugliams

Olanzapine Glenmark jaunesnių kaip 18 metų pacientų gydymo negalima.

Kiti vaistai ir Olanzapine Glenmark

Kitų vaistų kartu su Olanzapine Glenmark vartoti galima tik gydytojo nurodymu. Jeigu kartu su Olanzapine Glenmark vartosite antidepresantų ar vaistų, mažinančių nerimą arba padedančių užmigti (trankviliantų), galite būti mieguistas.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- vaistų Parkinsono ligai gydyti;
- karbamazepiną (antiepilepsinis ir nuotaiką stabilizuojantis vaistas), fluvoksaminą (antidepresantas) arba ciprofloksaciną (antibiotikas). Gali prireikiti keisti Olanzapine Glenmark dozę.

Olanzapine Glenmark vartojimas su alkoholiu

Gydydamiesi Olanzapine Glenmark, negerkite jokių alkoholinių gėrimų, nes kartu vartojamas alkoholis gali sukelti mieguistumą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Šio vaisto žindymo laikotarpiu vartoti negalima, nes mažas Olanzapine Glenmark kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Naujagimiams, kurių motinos vartojo Olanzapine Glenmark paskutiniuoju nėštumo trimestru (paskutiniuosius tris nėštumo mėnesius), gali būti šių toliau išvardytų simptomų: drebėjimas, raumenų sustingimas ir (arba) silpnumas, mieguistumas, sujaudinimas, kvėpavimo sutrikimas ir apsunkintas maitinimas. Jeigu Jūsų kūdikiui atsirastų bet kuris iš šių simptomų, Jums gali reikėti kreiptis į gydytoją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Olanzapine Glenmark, galite jaustis apsnūdę. Jei taip atsitiktų, vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima. Pasakykite gydytojui.

Olanzapine Glenmark sudėtyje yra aspartamas

Olanzapine Glenmark sudėtyje yra medžiagos, iš kurios susidaro fenilalaninas. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija.

3. Kaip vartoti Olanzapine Glenmark

Ši vaistą visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas pasakys, po kiek Olanzapine Glenmark tablečių gerti ir kiek laiko jų vartoti. Šio vaisto paros dozė yra nuo 5 mg iki 20 mg. Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu ligos simptomai atsinaujintų, tačiau nenustokite vartoti Olanzapine Glenmark, nebent tai padaryti nurodytų gydytojas.

Olanzapine Glenmark tabletės reikia vartoti vieną kartą per parą taip, kaip nurodė gydytojas. Pasistenkite jas gerti kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, nesvarbu, valgant ar nevalgius. Olanzapine Glenmark dengtos tabletės yra geriamasis vaistas. Jas reikia nuryti nekramytas, užgeriant vandeniu.

Ką daryti pavartojojus per didelę Olanzapine Glenmark dozę?

Išgėrus per daug Olanzapine Glenmark tablečių, gali atsirasti tokiai simptomai: dažnas širdies plakimas, sujaudinimas arba agresyvumas, kalbos sutrikimas, neįprasti judesiai (ypač veido ar liežuvio) bei sąmonės pritemimimas. Galimi ir kitokie simptomai: ūminis sumišimas, traukuliai (epilepsijos), koma, karščiavimas su kvėpavimo padažnėjimu, prakaitavimu, raumenų sąstingiu ir apsnūdimu arba mieguistumu, kvėpavimo suretėjimas, aspiracija, kraujospūdžio padidėjimas ar sumažėjimas, nenormalus širdies ritmas. Jeigu pasireiškė bet kuris anksčiau nurodytas simptomas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar iš karto vykite į ligoninę. Gydytojui parodykite tablečių pakuotę.

Pamiršus pavartoti Olanzapine Glenmark

Tabletes išgerkite tuoju pat prisiminę. Dviejų dozių per vieną parą gerti negalima.

Nustojus vartoti Olanzapine Glenmark

Jeigu jaučiatės geriau, tablečių vartojimo nutraukti negalima. Svarbu Olanzapine Glenmark vartoti tol, kol gydytojas nurodys baigtį gydymą.

Jeigu staigiai nutrauksite Olanzapine Glenmark vartojimą, gali pasireikšti simptomai, pavyzdžiu: prakaitavimas, nemiga, drebulys, nerimas ar pykinimas ir vėmimas. Baigiant gydymą, gydytojas patars dozė mažinti palaipsniui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškia

- neįprasti dažniausiai veido ar liežuvio jadesiai (dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių);
- krauko krešuliai (nedažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių) venose, ypač kojų venose (simptomai yra kojų patinimas, skausmas ir paraudimas), iš kur krešuliai gali kraujagyslėmis nukeliauti į plaučius, sukeldami krūtinės skausmą ir kvėpavimo pasunkėjimą. Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- karščiavimo, dažno kvėpavimo, prakaitavimo, raumenų sastangoje ir apsnūdimos ar mieguistumo simptomų derinys (šio šalutinio poveikio dažnio negalima nustatyti pagal turimus duomenis).

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) yra kūno masės didėjimas, mieguistumas ir prolaktino koncentracijos kraujyje padidėjimas. Gydymo pradžioje kai kurie žmonės gali justi galvos svaigimą ar alpti (kartu būna retas pulsas), ypač atsistojus iš gulimos ar sédimos padėties. Toks poveikis paprastai praeina savaimė, bet jeigu nepraeina, pasakykite gydytojui.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) yra kai kurių krauko lastelių kiekio, riebiųjų medžiagų koncentracijos kraujyje pokyčiai ir laikinas kepenų fermentų suaktyvėjimas gydymo pradžioje, gliukozės koncentracijos kraujyje ir šlapime padidėjimas, šlapimo rūgštis koncentracijos kraujyje padidėjimas ir šarminės fosfatazės suaktyvėjimas kraujyje, didesnis alkio pojūtis, galvos svaigimas, nerimastingumas, drebuly, neįprasti jadesiai (diskinezijos), vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, išbėrimas, silpnumas, labai didelis nuovargis, vandens kaupimasis, sukeliantis rankų, kulkšnių ir pėdų patinimą, karščiavimas, sąnarių skausmas ir lytinės funkcijos sutrikimas, pavyzdžiu: lytinio potraukio susilpnėjimas vyrams ir moterims arba erekcijos funkcijos sutrikimas vyrams.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių) yra padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., burnos ir gerklės patinimas, niežulys, bėrimas), diabetas ar diabeto pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze (ketoninės medžiagos kraujyje ir šlapime) arba koma; priepluoliai, dažniausiai susiję su buvusiais priepluoliais (epilepsija); raumenų sastangis ar spazmai (įskaitant akių jadesius), neramų kojų sindromas; kalbos sutrikimas; mikčiojimas; retas pulsas, padidėjęs jautumas saulės šviesai, kraujavimas iš nosies, pilvo pūtimas, didelis seilėtekis, atminties praradimas arba užmaršumas, šlapimo nelaikymas, nesugebėjimas šlapintis, plaukų slinkimas, mėnesinių nebuvinės arba sumažėjimas ir krūtų pokyčiai vyrams ir moterims, pavyzdžiu: nenormali pieno gamyba arba nenormalus krūtų padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių) yra normalios kūno temperatūros sumažėjimas, nenormalus širdies plakimas, staigi mirtis dėl neaiškių priežasčių, kasos uždegimas, sukeliantis smarkų pilvo skausmą, karščiavimą ir vėmimą, kepenų liga, pasireiškianti odos ir akių baltymo pageltimu, raumenų liga, pasireiškianti raumenų diegliais ir skausmu dėl neaiškių priežasčių, ilgalaikė ir (arba) skausminga erekcija.

Labai retas šalutinis poveikis yra sunkios alerginės reakcijos, pavyzdžiu, vaisto sukelta reakcija, pasireiškianti su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS). Pirmiausia VRESS pasireiškia į gripą panašiais simptomais su veido bėrimu, vėliau bėrimas plinta, pakyla kūno temperatūra, padidėja limfmazgai, krauko tyrimai rodo kepenų fermentų suaktyvėjimą ir tam tikros rūšies baltujų krauko lastelių kiekio padidėjimą (ezoinofilija).

Senyvi demencija sergantys pacientai, vartodami olanzapiną, gali susirgti insultu, pneumonija, šlapimo nelaikymu, gali nugriūti, jiems gali atsirasti didžiulis nuovargis, regos haliucinacijos, padidėti kūno temperatūra, parausti oda bei gali būti sunku vaikščioti. Buvo keli šios grupės pacientų mirties atvejai.

Sergantiesiems Parkinsono liga Olanzapine Glenmark gali pabloginti šios ligos simptomus.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, išskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta **nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Olanzapine Glenmark

Ši vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizidinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Olanzapine Glenmark sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra olanzapinas.
- Kiekvienoje Olanzapine Glenmark tabletėje yra 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg arba 20 mg olanzapino.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E 421), mikrokristalinė celiuliozė, aspartamas (E 951), krospovidonas, magnio stearatas.

Olanzapine Glenmark išvaizda ir kiekis pakuotėje

Olanzapine Glenmark 2,5 mg. Tiekiamas geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „A“.

Olanzapine Glenmark 5 mg. Geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „B“.

Olanzapine Glenmark 7,5 mg. Geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „C“.

Olanzapine Glenmark 10 mg. Geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „OL“, o kitoje -“D“.

Olanzapine Glenmark 15 mg. Geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „OL“, o kitoje -“E“.

Olanzapine Glenmark 20 mg. Geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „OL“, o kitoje -“F“.

Olanzapine Glenmark 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg tiekiamas aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse po 28, 56, 70 ir 98 tablečių.

Olanzapine Glenmark 20 mg tiekiamas aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse po 28, 35, 56, 70 ir 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Vokietija

Gamintojas

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
City Tower, Hvezdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Čekijos Respublika

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

България

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Česká republika

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Danmark

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Eesti

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Ελλάδα

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

España

Viso Farmacéutica S.L.U
Tél/Tel: + 34 911 593 944

France

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Hrvatska

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Ireland

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Ísland

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Italia

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Κύπρος

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Latvija

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Lietuva

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Luxembourg/Luxemburg

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Magyarország

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Malta

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tél/Tel: + 31 800 33 555 33

Norge

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tél/Tel: + 46 (0)40 35 48 10

Österreich

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Polska

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Portugal

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 (8142) 44392 0

România

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Slovenija

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Slovenská republika

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Suomi/Finland

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tél/Tel: + 46 (0)40 35 48 10

Sverige

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tél/Tel: + 46 (0)40 35 48 10

United Kingdom (Northern Ireland)

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Šis pakuotės lapelis paskutinij kartą patvirtintas peržiūrėtas {MM/YYYY}>

Išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros tinklapyje:
<http://www.ema.europa.eu>