

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olazax 5 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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 tęsiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia tęsti (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 lignonio 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 lignonio 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*

Šiems 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 stebėti klinikinę būklę ir, prireikus, 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. Prireikus 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 nustatytas 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 įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Antipsichoziniais vaistinėmis preparatais gydomų pacientų klinikinė būklė gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaitių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebėti.

### 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 savaitių 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 placebo (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 placebo pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksnių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujimų cerebrovaskulinių reiškinių (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priepuoliai), įskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebo (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %). Visi olanzapiną ir placebo vartoję pacientai, patyrę cerebrovaskulinių reiškinių, turėjo rizikos

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

#### Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltoms 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 veiksmingas 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 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 šį 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, pasireikšti mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Pasireiškus klinikiniams PNS simptomams ar be priežasties labai padidėjus kūno temperatūrai, bet nustačius papildomų klinikinių PNS požymių, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, įskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

#### Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš jų prieš tai padidėjo kūno svoris, kas galėjo būti predisponuojančiu veiksniumi. Gydymo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebėti, ar antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant Olazax, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliariai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliariai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradėdant 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, ypač tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant Olazax, gydomiems pacientams reikia reguliariai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

#### Anticholinerginis poveikis

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

#### Kepenų funkcija

Dažnai, ypač gydymo pradžioje, buvo stebimas laikinas besimptomis kepenų aminotransferazių ALT, AST aktyvumo padidėjimas. Atsargiai vaistą skirti ir atlikti pakartotiną tyrimą pacientams, kuriems padidėjęs 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 hepatoceliuliarinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažeidimą), 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 (toksiškumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlusį 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 ūminių simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebulio, 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 hipomagnezemia.

### 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 mažinančių 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 nebevertoti. 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 neįvairiems pacientams. Šio tyrimo duomenimis, olanzapino keliamą riziką buvo panaši į riziką, kurią kelia atipiniai antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įtraukti į jungtinę analizę.

#### Vaikų populiacija

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

#### Fenilalaninas

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

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

#### Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

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

-

#### CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolizmą 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 stebėti paciento būklę ir prireikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

-

#### CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopina olanzapino metabolizmą. 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 kurią kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozės 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 (aliuminio, 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 antidepresantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamų (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 vaistiniais preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

### QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniais 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. Šį vaistą vartojančią moterį reikia įspėti, kad ji praneštų savo gydytojui, jei pastoja 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 (įskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, įskaitant 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 ir apsunksinto žindymo atvejus. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti.

### Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikį 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, neutropenija (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 gliutamilttransferazės 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
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>				
	Eozinofilija Leukopenija <sup>10</sup> Neutropenija <sup>10</sup>		Trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>11</sup>		
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>				
Svorio padidėjimas <sup>1</sup>	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>2,3</sup> Gliukozės koncentracijos padidėjimas <sup>4</sup> Trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>2,5</sup> Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) <sup>11</sup>	Hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija <sup>6</sup> Parkinsonizmas <sup>6</sup> Diskinezija <sup>6</sup>	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukulių arba nustatyta rizikos veiksnių <sup>11</sup> Distonija (įskaitant okulogiraciją) <sup>11</sup> Vėlyvoji diskinezija <sup>11</sup> Amnezija <sup>9</sup> Dizartrija Mikčiojimas <sup>11</sup> Neramių kojų sindromas <sup>11</sup>	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) <sup>12</sup> Nutraukimo simptomai <sup>7,12</sup>	
<b>Širdies sutrikimai</b>				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių virpėjimas,	



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

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

<sup>1</sup> Nepriklausomai 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%).

<sup>2</sup> Pacientams, kuriems prieš pradėdami gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kiekio padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

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

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

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

<sup>6</sup> Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojusiųjų placebo. Olanzapiną vartojusiems pacientams rečiau negu vartojusiems 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 vėlyvąją diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

<sup>7</sup> Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiui: prakaitavimas, nemiga, drebulys, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

<sup>8</sup> Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradėdant 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.

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

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

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

<sup>12</sup> 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 cerebrovaskulinių nepageidaujamų reakcijų 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 nelaikymas.

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 veiksnys gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (≥ 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. Palyginamųjų 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 suaugusiesiems 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 didesnė, 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  $< 1/10$ ).

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Svorio padidėjimas <sup>13</sup> , trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>14</sup> , apetito padidėjimas. <i>Dažni.</i> Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>15</sup> .
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b> <i>Dažni.</i> Burnos džiuvimas.
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).
<b>Tyrimai</b> <i>Labai dažni.</i> Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> 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 –  $\geq 25\%$ .

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## 4.9 Perdozavimas

### Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai (> 10 %) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrijsa, 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 išgėręs, 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 simptominių gydymą ir stebėti 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 stebėti 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 receptorių sistemų.

Ikiklinikiniai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ( $K_i$ , < 100 nM) serotonino 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamino D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; cholinerginiams muskarino M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha_1$  adrenerginiams ir histamino H<sub>1</sub> receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profiliu. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotonino 5 HT<sub>2</sub> negu dopamino D<sub>2</sub> receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotonino 5 HT<sub>2</sub> negu dopamino D<sub>2</sub> 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 antipsichoziniam 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<sub>2A</sub> receptorių negu prie dopamino D<sub>2</sub> receptorių. 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 D<sub>2</sub> receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klopazinu gydomų pacientų.

### Klinikinis veiksmingumas

Dviejuose iš dviejų placebo ir dviejuose iš trijų lyginamuosiuose kontroliuojamuose klinikinuose 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 klinikiniam tyrimo, 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). Prospektyvi 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 savaitių. 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 placebo. Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebo nutraukė pirminį bipolinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebo užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antro 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 pavėlinant bipolinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

### Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaitių) ir manijos, susijusios su bipoliniu I tipo sutrikimu (3 savaitių) 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. Kontroluojamųjų 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 pagrįsta atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija kraujo 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  $\alpha_1$  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).

#### Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo inkštų 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 išsiskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamųjų, 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 tiriamųjų, 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). Tiriamųjų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamųjų, 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 nerūkančiųjų 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 veiksniai gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjęs aktyvumas, koma, drebulys, 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, drebulys, padažnėjęs širdies ritmas, pasunkėjęs kvėpavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukėlė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonė.

#### 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 grįžtamųjų reiškinių, susijusių su padidėjusiu prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštys 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 skiriamą 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)

Kros повідonas

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**

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28 ar 56 tabletes dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/597/001

EU/1/09/597/006

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2009 m gruodžio 11 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

Olazax 7,5 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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 tęsiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia tęsti (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 kartotinais 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.

## Specialiujų 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*

Šiems 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 stebėti klinikinę būklę ir, prireikus, 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. Prireikus 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 nustatytas 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 įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Antipsichoziniais vaistinėmis preparatais gydomų pacientų klinikinė būklė gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaitių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebėti.

### Su demencija susijusios psichozės ir (arba) elgesio sutrikimai

Olanzapino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pasireiškia su demencija susiję psichozė ir (arba) elgesio sutrikimai, nes padidėja mirtinumai 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 placebo (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 mirtinumų 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 placebo pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksnių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujama cerebravaskulinių reiškinių (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priepuoliai), įskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebo (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %). Visi olanzapiną ir placebo vartoję pacientai, patyrę cerebravaskulinių reiškinių, turėjo rizikos

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

#### Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltoms 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 stabilu vartojant mažiausias veiksmingas 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 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 šį 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, pasireikšti mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Pasireiškus klinikiniams PNS simptomams ar be priežasties labai padidėjus kūno temperatūrai, bet nustačius papildomų klinikinių PNS požymių, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, įskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

#### Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš jų prieš tai padidėjo kūno svoris, kas galėjo būti predisponuojančiu veiksniumi. Gydymo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebėti, ar antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant Olazax, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliariai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliariai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradėdant 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, ypač tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant Olazax, gydomiems pacientams reikia reguliariai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

#### Anticholinerginis poveikis

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

#### Kepenų funkcija

Dažnai, ypač gydymo pradžioje, buvo stebimas laikinas besimptomis kepenų aminotransferazių ALT, AST aktyvumo padidėjimas. Atsargiai vaistą skirti ir atlikti pakartotiną tyrimą pacientams, kuriems padidėjęs 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 hepatoceliuliarinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažeidimą), 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 (toksiškumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlusį 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 ūminių simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebulio, 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 hipomagnezemia.

### 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 mažinančių 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 nebevertoti. 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 nevirtojantiems pacientams. Šio tyrimo duomenimis, olanzapino keliamo rizika buvo panaši į riziką, kurią kelia atipiniai antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įtraukti į jungtinę analizę.

#### Vaikų populiacija

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

#### Fenilalaninas

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

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

#### Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

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

-

#### CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolizmą 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 stebėti paciento būklę ir prireikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

-

#### CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopina olanzapino metabolizmą. 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 kurią kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozės 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 (aliuminio, 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 antidepresantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamų (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 vaistiniais preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

### QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniais 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. Šį vaistą vartojančią moterį reikia įspėti, kad ji praneštų savo gydytojui, jei pastoja 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 (įskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, įskaitant 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 ir apsunckinto žindymo atvejus. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti.

### Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikį 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, neutropenija (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 gliutamilttransferazės 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
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>				
	Eozinofilija Leukopenija <sup>10</sup> Neutropenija <sup>10</sup>		Trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>11</sup>		
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>				
Svorio padidėjimas <sup>1</sup>	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>2,3</sup> Gliukozės koncentracijos padidėjimas <sup>4</sup> Trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>2,5</sup> Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) <sup>11</sup>	Hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija <sup>6</sup> Parkinsonizmas <sup>6</sup> Diskinezija <sup>6</sup>	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukulių arba nustatyta rizikos veiksnių <sup>11</sup> Distonija (įskaitant okulogiraciją) <sup>11</sup> Vėlyvoji diskinezija <sup>11</sup> Amnezija <sup>9</sup> Dizartrijs Mikčiojimas <sup>11</sup> Neramių kojų sindromas <sup>11</sup>	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) <sup>12</sup> Nutraukimo simptomai <sup>7,12</sup>	
<b>Širdies sutrikimai</b>				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių virpėjimas,	



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

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

<sup>1</sup> Nepriklausomai 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%).

<sup>2</sup> Pacientams, kuriems prieš pradėdant gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kiekio padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

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

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

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

<sup>6</sup> Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojusiųjų placebo. Olanzapiną vartojusiems pacientams rečiau negu vartojusiems 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 vėlyvąją diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

<sup>7</sup> Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiui: prakaitavimas, nemiga, drebulys, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

<sup>8</sup> Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradėdant 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.

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

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

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

<sup>12</sup> 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 cerebrovaskulinių nepageidaujamų reakcijų 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 nelaikymas.

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 veiksnys gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (≥ 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. Palyginamųjų 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 suaugusiesiems 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 didesnė, 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  $< 1/10$ ).

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Svorio padidėjimas <sup>13</sup> , trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>14</sup> , apetito padidėjimas. <i>Dažni.</i> Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>15</sup> .
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b> <i>Dažni.</i> Burnos džiuvimas.
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).
<b>Tyrimai</b> <i>Labai dažni.</i> Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> 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 –  $\geq 25\%$ .

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## 4.9 Perdozavimas

### Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai (> 10 %) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrijs, 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 išgėręs, 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 simptominių gydymą ir stebėti 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 stebėti 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 receptorių sistemų.

Ikiklinikiniai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ( $K_i$ , < 100 nM) serotonino 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamino D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; cholinerginiams muskarino M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha_1$  adrenerginiams ir histamino H<sub>1</sub> receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profiliu. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotonino 5 HT<sub>2</sub> negu dopamino D<sub>2</sub> receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotonino 5 HT<sub>2</sub> negu dopamino D<sub>2</sub> 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 antipsichoziniam 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<sub>2A</sub> receptorių negu prie dopamino D<sub>2</sub> receptorių. 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 D<sub>2</sub> receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klopazinu 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). Prospektyvi 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 savaitių. 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 placebo. Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebo nutraukė pirminį bipolinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebo užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antro 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 pavėlinant bipolinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

### Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaitių) ir manijos, susijusios su bipoliniu I tipo sutrikimu (3 savaitių) 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 nevalgus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) pokytis paaugliams buvo didesnis nei suaugusiesiems. Kontroluojamųjų 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 pagrįsta atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija kraujo 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  $\alpha_1$  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 išsiskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamųjų, 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 tiriamųjų, 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). Tiriamųjų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamųjų, 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 nerūkančiųjų 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 veiksniai gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjęs aktyvumas, koma, drebulys, 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, drebulys, padažnėjęs širdies ritmas, pasunkėjęs kvėpavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukėlė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonė.

#### 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 grįžtamųjų reiškinių, susijusių su padidėjusiu prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštys 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 skiriamą 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)

Kros повідonas

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**

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28 ar 56 tabletes dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/597/002

EU/1/09/597/007

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2009 m. gruodžio 11 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

Olazax 10 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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 tęsiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia tęsti (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 ir 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 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*

Šiems 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 stebėti klinikinę būklę ir, prireikus, 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. Prireikus 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 nustatytas 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 įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Antipsichoziniais vaistinėmis preparatais gydomų pacientų klinikinė būklė gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaitių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebėti.

### 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 savaitių 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 placebo (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 placebo pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksnių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujama cerebravaskulinių reiškinių (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priepuoliai), įskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebo (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %).

Visi olanzapiną ir placebo vartoję pacientai, patyrę cerebravaskulinių reiškinių, turėjo rizikos veiksnių. Buvo pripažinta, kad > 75 metų amžius ir kraujagyslinė / mišri demencija gydant olanzapinu yra NCVR rizikos veiksniai. Šių tyrimų metu olanzapino veiksmingumas nebuvo nustatytas.

#### Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltoms 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 veiksmingas 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 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 šį 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, pasireikšti mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Pasireiškus klinikiniams PNS simptomams ar be priežasties labai padidėjus kūno temperatūrai, bet nustačius papildomų klinikinių PNS požymių, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, įskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

#### Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš jų prieš tai padidėjo kūno svoris, kas galėjo būti predisponuojančiu veiksniumi. Gydymo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebėti, ar antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant Olaxax, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliariai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliariai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradėdant 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, ypač tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant Olaxax, gydomiems pacientams reikia reguliariai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

#### Anticholinerginis poveikis

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

#### Kepenų funkcija

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

kuriems padidėjęs 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 hepatoceliulinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažeidimą), 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 (toksiškumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlusį 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 ūminių simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebulio, 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 hipomagnezemia.

#### 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 mažinančių 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 nebevertoti. 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 nepageidaujamos reakcijos, įskaitant svorio padidėjimą, medžiagų apykaitos pokyčius ir prolaktino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

#### Fenilalaninas

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

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

#### Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

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

-

#### CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolizmą 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 stebėti paciento būklę ir prirėikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

-

#### CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopina olanzapino metabolizmą. 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 kurią kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozės 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 (aliuminio, 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 antidepresantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamio (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 vaistiniais preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

### QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniais 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 pastoja 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 (įskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, įskaitant 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 ir ap sunkinto žindymo atvejus. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti.

### Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikį 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, neutropenija (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 gliutamilttransferazės 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
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>				
	Eozinofilija Leukopenija <sup>10</sup> Neutropenija <sup>10</sup>		Trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>11</sup>		
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>				
Svorio padidėjimas <sup>1</sup>	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>2,3</sup> Gliukozės koncentracijos padidėjimas <sup>4</sup> Trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>2,5</sup> Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) <sup>11</sup>	Hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija <sup>6</sup> Parkinsonizmas <sup>6</sup> Diskinezija <sup>6</sup>	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukulių arba nustatyta rizikos veiksnių <sup>11</sup> Distonija (įskaitant okulogiraciją) <sup>11</sup> Vėlyvoji diskinezija <sup>11</sup> Amnezija <sup>9</sup> Dizartrija Mikčiojimas <sup>11</sup> Neramių kojų sindromas <sup>11</sup>	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) <sup>12</sup> Nutraukimo simptomai <sup>7,12</sup>	
<b>Širdies sutrikimai</b>				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių	



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

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

<sup>1</sup> Nepriklausomai 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%).

<sup>2</sup> Pacientams, kuriems prieš pradėdami gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kiekio padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

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

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

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

<sup>6</sup> Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojusiųjų placebo. Olanzapiną vartojusiems pacientams rečiau negu vartojusiems 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 vėlyvąją diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

<sup>7</sup> Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiui: prakaitavimas, nemiga, drebulys, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

<sup>8</sup> Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradėdant 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.

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

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

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

<sup>12</sup> 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 cerebrovaskulinių nepageidaujamų reakcijų 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 nelaikymas.

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 veiksnys gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (≥ 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. Palyginamųjų 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 suaugusiesiems 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 didesnė, 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  $< 1/10$ ).

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Svorio padidėjimas <sup>13</sup> , trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>14</sup> , apetito padidėjimas. <i>Dažni.</i> Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>15</sup> .
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b> <i>Dažni.</i> Burnos džiuvimas.
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).
<b>Tyrimai</b> <i>Labai dažni.</i> Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> 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 –  $\geq 25\%$ .

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## 4.9 Perdozavimas

### Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai (> 10 %) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrijs, 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 išgėręs, 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 simptominių gydymą ir stebėti 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 stebėti 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 receptorių sistemų.

Ikiklinikiniai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ( $K_i$ , < 100 nM) serotonino 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamino D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; cholinerginiams muskarino M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha_1$  adrenerginiams ir histamino H<sub>1</sub> receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profiliu. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotonino 5 HT<sub>2</sub> negu dopamino D<sub>2</sub> receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotonino 5 HT<sub>2</sub> negu dopamino D<sub>2</sub> 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 antipsichoziniam 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<sub>2A</sub> receptorių negu prie dopamino D<sub>2</sub> receptorių. 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 D<sub>2</sub> receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistiniaisiais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klopazinu gydomų pacientų.

### Klinikinis veiksmingumas

Dviejuose iš dviejų placebo ir dviejuose iš trijų lyginamuosiuose kontroliuojamuose klinikiuose 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 klinikiame 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). Prospektyvi 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 savaitių. 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 placebo. Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebo nutraukė pirminį bipolinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebo užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antro 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 pavėlinant bipolinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

### Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaitių) ir manijos, susijusios su bipoliniu I tipo sutrikimu (3 savaitių) 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 nevalgus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) pokytis paaugliams buvo didesnis nei suaugusiesiems. Kontroluojamųjų 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 pagrįsta atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija kraujo 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  $\alpha_1$  rūgščiojo glikoproteino.

#### Biotransformacija

Olanzapinas metabolizuojamas kepenyse konjugacijos ir oksidacijos būdu. Daugiausia cirkuliuoja metabolito 10-N-gliukuronido, kuris nepažeina 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 išsiskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamųjų, 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 tiriamųjų, 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). Tiriamųjų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamųjų, 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 nerūkančiųjų 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 veiksniai gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjęs aktyvumas, koma, drebulys, 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, drebulys, padažnėjęs širdies ritmas, pasunkėjęs kvėpavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukėlė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonė.

#### 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 grįžtamųjų reiškinių, susijusių su padidėjusiu prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštys 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 skiriamą 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)

Kros повідonas

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 ir jos turinys**

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28 ar 56 tabletes dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/597/003

EU/1/09/597/008

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2009 m. gruodžio 11 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

Olazax 15 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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 tęsiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia tęsti (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 ir 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 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*

Šiems 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 stebėti klinikinę būklę ir, prireikus, 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. Prireikus 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 nustatytas 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 įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Antipsichoziniais vaistinėmis preparatais gydomų pacientų klinikinė būklė gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaitių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebėti.

### 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 savaitių 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 placebo (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 placebo pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksnių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujimų cerebrovaskulinių reiškinių (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priepuoliai), įskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebo (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %).

Visi olanzapiną ir placebo vartoję pacientai, patyrę cerebravaskulinių reiškinių, turėjo rizikos veiksnių. Buvo pripažinta, kad > 75 metų amžius ir kraujagyslinė / mišri demencija gydant olanzapinu yra NCVR rizikos veiksniai. Šių tyrimų metu olanzapino veiksmingumas nebuvo nustatytas.

#### Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltoms 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 stabiliai vartojant mažiausias veiksmingas 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 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 šį 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, 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, įskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

#### Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš jų prieš tai padidėjo kūno svoris, kas galėjo būti predisponuojančiu veiksniumi. Gydymo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebėti, ar antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant Olaxax, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliariai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliariai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradėdant 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, ypač tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant Olaxax, gydomiems pacientams reikia reguliariai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

#### Anticholinerginis poveikis

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

#### Kepenų funkcija

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

kuriems padidėjęs 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 hepatoceliulinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažeidimą), 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 (toksiškumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlusį 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 ūminių simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebulio, 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 hipomagnezemia.

#### 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 mažinančių 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 nebevertoti. 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 nepageidaujamos reakcijos, įskaitant svorio padidėjimą, medžiagų apykaitos pokyčius ir prolaktino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

#### Fenilalaninas

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

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

#### Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

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

-

#### CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolizmą 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 stebėti paciento būklę ir prirėikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

-

#### CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopina olanzapino metabolizmą. 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 kurią kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozės 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 (aliuminio, 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 antidepresantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamų (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 vaistiniais preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

### QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniais 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 pastoja 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 (įskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, įskaitant 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 ir apsunckinto žindymo atvejus. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti.

### Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikį 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, neutropenija (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 gliutamilttransferazės 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
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>				
	Eozinofilija Leukopenija <sup>10</sup> Neutropenija <sup>10</sup>		Trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>11</sup>		
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>				
Svorio padidėjimas <sup>1</sup>	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>2,3</sup> Gliukozės koncentracijos padidėjimas <sup>4</sup> Trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>2,5</sup> Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) <sup>11</sup>	Hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija <sup>6</sup> Parkinsonizmas <sup>6</sup> Diskinezija <sup>6</sup>	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukulių arba nustatyta rizikos veiksnių <sup>11</sup> Distonija (įskaitant okulogiraciją) <sup>11</sup> Vėlyvoji diskinezija <sup>11</sup> Amnezija <sup>9</sup> Dizartrija Mikčiojimas <sup>11</sup> Neramių kojų sindromas <sup>11</sup>	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) <sup>12</sup> Nutraukimo simptomai <sup>7,12</sup>	
<b>Širdies sutrikimai</b>				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių	



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

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

<sup>1</sup> Nepriklausomai 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%).

<sup>2</sup> Pacientams, kuriems prieš pradėdant gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kiekio padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

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

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

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

<sup>6</sup> Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojusiųjų placebo. Olanzapiną vartojusiems pacientams rečiau negu vartojusiems 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 vėlyvąją diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

<sup>7</sup> Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiui: prakaitavimas, nemiga, drebulys, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

<sup>8</sup> Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradėdant 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.

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

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

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

<sup>12</sup> 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 cerebrovaskulinių nepageidaujamų reakcijų 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 nelaikymas.

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 veiksnys gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (≥ 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. Palyginamųjų 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 suaugusiesiems 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 didesnė, 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  $< 1/10$ ).

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Svorio padidėjimas <sup>13</sup> , trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>14</sup> , apetito padidėjimas. <i>Dažni.</i> Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>15</sup> .
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b> <i>Dažni.</i> Burnos džiuvimas.
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).
<b>Tyrimai</b> <i>Labai dažni.</i> Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> 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 –  $\geq 25\%$ .

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## 4.9 Perdozavimas

### Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai (> 10 %) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrijsa, 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 išgėręs, 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 simptominių gydymą ir stebėti 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 stebėti 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 receptorių sistemų.

Ikiklinikiniai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ( $K_i$ , < 100 nM) serotonino 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamino D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; cholinerginiams muskarino M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha_1$  adrenerginiams ir histamino H<sub>1</sub> receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profiliu. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotonino 5 HT<sub>2</sub> negu dopamino D<sub>2</sub> receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotonino 5 HT<sub>2</sub> negu dopamino D<sub>2</sub> 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 antipsichoziniam 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<sub>2A</sub> receptorių negu prie dopamino D<sub>2</sub> receptorių. 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 D<sub>2</sub> receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistinėmis preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klopazinu 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). Prospektyvi 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 savaitių. 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 placebo. Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebo nutraukė pirminį bipolinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebo užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antro 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 pavėlinant bipolinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

### Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaitių) ir manijos, susijusios su bipoliniu I tipo sutrikimu (3 savaitių) gydymo veiksmingumo tyrimu, 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. Kontroluojamųjų 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 pagrįsta atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija kraujo 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  $\alpha_1$  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 išsiskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamųjų, 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 tiriamųjų, 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). Tiriamųjų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamųjų, 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 nerūkančiųjų 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 veiksniai gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjęs aktyvumas, koma, drebulys, 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, drebulys, padažnėjęs širdies ritmas, pasunkėjęs kvėpavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukėlė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonė.

#### 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 grįžtamųjų reiškinių, susijusių su padidėjusiu prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštys 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 skiriamą 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**

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28 ar 56 tabletes dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/597/004  
EU/1/09/597/009

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2009 m. gruodžio 11 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

Olazax 20 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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 tęsiamas ta pačia doze. Jei pasireiškia nauji manijos, mišrūs arba depresijos epizodai, gydymą olanzapinu reikia tęsti (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 ir 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 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*

Šiems 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 stebėti klinikinę būklę ir, prireikus, 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. Prireikus 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 nustatytas 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 įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Antipsichoziniais vaistinėmis preparatais gydomų pacientų klinikinė būklė gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaitių. Šiuo laikotarpiu pacientus reikia labai atidžiai stebėti.

### 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 savaitių 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 placebo (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 placebo pacientų grupėje nepriklausomai nuo šių rizikos veiksnių.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu buvo nepageidaujimų cerebravaskulinių reiškinių (NCVR t. y. insultas, praeinantys išemijos priepuoliai), įskaitant mirties atvejus. Olanzapinu gydytiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei gavusiems placebo (atitinkamai 1,3 %, palyginti su 0,4 %).

Visi olanzapiną ir placebo vartoję pacientai, patyrę cerebravaskulinių reiškinių, turėjo rizikos veiksnių. Buvo pripažinta, kad > 75 metų amžius ir kraujagyslinė / mišri demencija gydant olanzapinu yra NCVR rizikos veiksniai. Šių tyrimų metu olanzapino veiksmingumas nebuvo nustatytas.

#### Parkinsono liga

Olanzapino nerekomenduojama skirti dopamino agonistų sukeltoms 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 veiksmingas 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 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 šį 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, pasireikšti mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Pasireiškus klinikiniams PNS simptomams ar be priežasties labai padidėjus kūno temperatūrai, bet nustačius papildomų klinikinių PNS požymių, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, įskaitant olanzapiną, vartojimą reikia nutraukti.

#### Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, retkarčiais su ketoacidoze ar koma, įskaitant 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 antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebėti, ar antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant Olaxax, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliariai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliariai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradėdant 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, ypač tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ir turintiems lipidų sutrikimų rizikos veiksnių. Antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant Olaxax, gydomiems pacientams reikia reguliariai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

#### Anticholinerginis poveikis

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

#### Kepenų funkcija

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

kuriems padidėjęs 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 hepatoceliulinę, cholestazinę ir mišrią kepenų pažeidimą), 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 (toksiškumas) arba kaulų čiulpų slopinimą yra sukėlusį 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 ūminių simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebulio, 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 hipomagnezemia.

#### 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 mažinančių 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 nebevertoti. 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 nepageidaujamos reakcijos, įskaitant svorio padidėjimą, medžiagų apykaitos pokyčius ir prolaktino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

#### Fenilalaninas

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

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

#### Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis olanzapinui

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

-

#### CYP1A2 indukcija

Olanzapino metabolizmą 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 stebėti paciento būklę ir prirėikus didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

-

#### CYP1A2 slopinimas

Nustatyta, kad fluvoksaminas, specifinis CYP1A2 inhibitorius, reikšmingai slopina olanzapino metabolizmą. Fluvoksaminą vartojančioms nerūkančioms moterims olanzapino  $C_{max}$  vidutiniškai padidėjo 54 %, o jį vartojantiems rūkantiems vyrams – 77 %. Olanzapino plotas po koncentracijos ir laiko kreivę (AUC) vidutiniškai padidėjo atitinkamai 52 % ir 108 %. Pacientams, vartojantiems fluvoksaminą ar bet kurią kitą CYP1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksaciną, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradedant gydyti CYP1A2 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti olanzapino dozės 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 (aliuminio, 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 antidepresantų (daugiausiai metabolizuojamų CYP2D6), varfarino (CYP2C9), teofilino (CYP1A2) ar diazepamų (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 vaistiniais preparatais nuo parkinsonizmo pacientams, kurie serga Parkinsono liga ir demencija, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

### QTc intervalas

Olanzapiną skirti kartu su vaistiniais 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 pastoja 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 (įskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, įskaitant 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 ir apsunckinto žindymo atvejus. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti.

### Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikį 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, neutropenija (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 gliutamilttransferazės 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
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>				
	Eozinofilija Leukopenija <sup>10</sup> Neutropenija <sup>10</sup>		Trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>11</sup>		
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>				
Svorio padidėjimas <sup>1</sup>	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>2,3</sup> Gliukozės koncentracijos padidėjimas <sup>4</sup> Trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>2,5</sup> Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) <sup>11</sup>	Hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija <sup>6</sup> Parkinsonizmas <sup>6</sup> Diskinezija <sup>6</sup>	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukulių arba nustatyta rizikos veiksnių <sup>11</sup> Distonija (įskaitant okulogiraciją) <sup>11</sup> Vėlyvoji diskinezija <sup>11</sup> Amnezija <sup>9</sup> Dizartrija Mikčiojimas <sup>11</sup> Neramių kojų sindromas <sup>11</sup>	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) <sup>12</sup> Nutraukimo simptomai <sup>7,12</sup>	
<b>Širdies sutrikimai</b>				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių	



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

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

<sup>1</sup> Nepriklausomai 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%).

<sup>2</sup> Pacientams, kuriems prieš pradėdant gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kiekio padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

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

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

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

<sup>6</sup> Klinikinių tyrimų metu parkinsonizmo ir distonijos dažnis olanzapinu gydytiems pacientams buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojusiųjų placebo. Olanzapiną vartojusiems pacientams rečiau negu vartojusiems 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 vėlyvąją diskineziją ir (ar) kitus vėlyvuosius ekstrapiramidinius sindromus.

<sup>7</sup> Staigiai nutraukus olanzapino vartojimą, atsirado ūminių simptomų, pavyzdžiui: prakaitavimas, nemiga, drebulys, nerimas, pykinimas ir vėmimas.

<sup>8</sup> Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradėdant 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.

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

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

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

<sup>12</sup> 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 cerebrovaskulinių nepageidaujamų reakcijų 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 nelaikymas.

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 veiksnys gali būti didelė valproato koncentracija plazmoje. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau pasireiškė (≥ 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. Palyginamųjų 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 suaugusiesiems 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 didesnė, 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  $< 1/10$ ).

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Svorio padidėjimas <sup>13</sup> , trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>14</sup> , apetito padidėjimas. <i>Dažni.</i> Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>15</sup> .
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Sedacija (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją).
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b> <i>Dažni.</i> Burnos džiuvimas.
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Kepenų aminotransferazių (ALT / AST) suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių).
<b>Tyrimai</b> <i>Labai dažni.</i> Bendrojo bilirubino koncentracijos sumažėjimas, GGT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos plazmoje padidėjimas <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> 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 –  $\geq 25\%$ .

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Prolaktino koncentracijos padidėjimas nustatytas 47,4 % paauglių.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## 4.9 Perdozavimas

### Požymiai ir simptomai

Perdozavus labai dažnai (> 10 %) būna tachikardija, ažitacija/agresyvumas, dizartrijsa, 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 išgėręs, 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 simptominių gydymą ir stebėti 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 stebėti 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 receptorių sistemų.

Ikiklinikiniai olanzapino tyrimai parodė, kad jis turi afinitetą ( $K_i$ , < 100 nM) serotonino 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamino D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; cholinerginiams muskarino M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha_1$  adrenerginiams ir histamino H<sub>1</sub> receptoriams. Tiriant olanzapino poveikį gyvūnų elgsenai, nustatyta, kad jam būdingas 5 HT, dopamino ir cholinerginis antagonizmas, atitinkantis jungimosi su receptoriais profiliu. Tyrimais nustatyta, kad *in vitro* olanzapino afinitetas didesnis serotonino 5 HT<sub>2</sub> negu dopamino D<sub>2</sub> receptoriams, *in vivo* – ryškesnis poveikis serotonino 5 HT<sub>2</sub> negu dopamino D<sub>2</sub> 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 antipsichoziniam 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<sub>2A</sub> receptorių negu prie dopamino D<sub>2</sub> receptorių. 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 D<sub>2</sub> receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistiniaisiais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klopazinu gydomų pacientų.

### Klinikinis veiksmingumas

Dviejuose iš dviejų placebo ir dviejuose iš trijų lyginamuosiuose kontroliuojamuose klinikinuose 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 klinikiniam tyrimo, 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). Prospektyvi 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 savaitių. 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 placebo. Olanzapinas statistiškai patikimai geriau nei placebo nutraukė pirminį bipolinio sutrikimo pasikartojimą. Taip pat olanzapinas buvo statistiškai patikimai pranašesnis už placebo užkertant kelią tiek manijos, tiek depresijos pasikartojimui.

Antro 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 pavėlinant bipolinį pasikartojimą, apibūdinamą sindrominiais diagnozės nustatymo kriterijais.

### Vaikų populiacija

Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaitių) ir manijos, susijusios su bipoliniu I tipo sutrikimu (3 savaitių) gydymo veiksmingumo tyrimu, 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. Kontroluojamųjų 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 pagrįsta atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas olanzapinas gerai absorbuojasi, didžiausia jo koncentracija kraujo 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  $\alpha_1$  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).

#### Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo inkštų 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 išsiskiria su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamųjų, 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 tiriamųjų, 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). Tiriamųjų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamųjų, 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 nerūkančiųjų 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 veiksniai gali skatinti ekspozicijos padidėjimą paauglių organizme.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Ūminis (vienkartinės dozės) toksiškumas

Graužikams geriamojo vaisto sukeltas toksiškumas buvo toks pat kaip sukeltas stiprių neuroleptikų: sumažėjęs aktyvumas, koma, drebulys, 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, drebulys, padažnėjęs širdies ritmas, pasunkėjęs kvėpavimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms vienkartinė 100 mg/kg dozė sukėlė prostraciją, o nuo didesnės dozės pritemo sąmonė.

#### 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 grįžtamųjų reiškinių, susijusių su padidėjusiu prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makštys 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**

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės tiekiamos kartono dėžutėse po 28 ar 56 tabletes dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/597/005  
EU/1/09/597/010

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2009 m. gruodžio 11 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 UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJA, ATSAKINGUŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o  
Fibíchova 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)**

Suteikdama leidimą prekiauti metu, periodinių atnaujinamų saugumo ataskaitų pateikimo nereikia ši vaistinį preparatą. Tačiau leidimo prekiauti turėtojas pateikia periodines atnaujintas saugumo ataskaitas, šio vaistinio preparato, jei produktas yra įtrauktas į Sąjungos orientacines datas (EURD sąrašas) straipsnyje numatytas 107c (7) Direktyvos 2001/83/EB sąrašą ir paskelbti Europos vaistų interneto portalas.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Netaikoma

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Olazax 5 mg tabletės

Olanzapinum

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

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg olanzapino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

28 tabletės

56 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ 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 Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/597/001  
EU/1/09/597/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Olazax 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**

Aluminio lizdinės plokštelės

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Olazax 5 mg tabletės

Olanzapinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KITA**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Olazax 7,5 mg tabletės

Olanzapinum

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

Kiekvienoje tabletėje yra 7,5 mg olanzapino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

28 tabletės

56 tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ 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 Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/597/002  
EU/1/09/597/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

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

Olazax 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**

Olazax 7,5 mg tabletės

Olanzapinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Olazax 10 mg tabletės

Olanzapinum

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

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg olanzapino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

28 tabletės

56 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ 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 Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/597/003  
EU/1/09/597/008

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Olazax 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**

Olazax 10 mg tabletės

Olanzapinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Olazax 15 mg tabletės

Olanzapinum

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

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg olanzapino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

28 tabletės

56 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ 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 Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/597/004  
EU/1/09/597/009

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

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

Olaxax 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**

**Aliuminio lizdinės plokštelės**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Olazax 15 mg tabletės

Olanzapinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Olazax 20 mg tabletės

Olanzapinum

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

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg olanzapino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra aspartamo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

28 tabletės

56 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 Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/597/005  
EU/1/09/597/010

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Olazax 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**

Olazax 20 mg tabletės

Olanzapinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Olazax 5 mg tabletės**  
**Olazax 7,5 mg tabletės**  
**Olazax 10 mg tabletės**  
**Olazax 15 mg tabletės**  
**Olazax 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 šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Olazax ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Olazax
3. Kaip vartoti Olazax
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Olazax
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra OLAZAX IR ir kam jis vartojamas

Olazax sudėtyje yra veikliosios medžiagos olanzapino. Olazax priklauso vaistų nuo psichozės grupei grupei ir yra vartojamas toliau išvardytoms būklėms gydyti.

- Šizofrenija. Tai yra liga, kuriai būdingi šie simptomai: nesančių garsų girdėjimas, nesančių daiktų matymas ar jutimas, 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 OLAZAX apsaugo nuo šių simptomų pasikartojimo pacientams, kuriems pasireiškia bipolinis sutrikimas, jeigu gydant manijos epizodą, buvo reakcija į gydymą olanzapinu.

### 2. Kas žinotina prieš vartojant Olazax

#### OLAZAX vartoti negalima

- Jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) olanzapinui arba bet kuriai šio vaisto pagalbinei medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginė reakcija gali pasireikšti bėrimu, niežėjimu, veido, lūpų tinimu 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 Olazax.

- Olazax 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 Olazax, kreipkitės į gydytoją.
- Labai retai šios grupės vaistai gali sukelti s karščiavimą su padažnėjusiu kvėpavimu, prakaitavimu, raumenų sąstingiu ir apsnūdimu ar mieguistumu. Jei taip atsitiko Jums, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Olazax vartojantiems pacientams buvo nustatytas kūno svorio didėjimas. Jūs ir Jūsų gydytojas turite reguliariai tikrinti Jūsų kūno svorį. Apsvarstykite galimybę kreiptis į dietologą arba pagalbos sudarant dietos planą, jei reikia.
- Olazax vartojantiems pacientams buvo išmatuotos didelės gliukozės ir riebiųjų medžiagų (trigliceridų ir cholesterolio) koncentracijos kraujyje. Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus gliukozės ir tam tikrų riebiųjų medžiagų koncentracijoms kraujyje nustatyti prieš pradėdant vartoti Olazax ir reguliariai gydymo metu.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums arba kuriam nors Jūsų kraujo giminaičiui kraujagyslėse buvo susiformavę kraujo krešuliai, nes į šį vaistą panašūs vaistai yra susiję su kraujo krešulių formavimusi.

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.
- Kraujo sutrikimai.
- Širdies liga.
- Diabetas.
- Priepuoliai (traukuliai).
- Jei žinote, kad dėl ilgo sunkaus viduriavimo ir vėmimo (šleikštulio) 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 reguliariai matuoti Jūsų kraujospūdį.

### **Vaikams ir paaugliams**

Olazax jaunesnių kaip 18 metų pacientų gydyti negalima.

### **Kiti vaistai ir Olazax**

Kitų vaistų kartu su Olazax vartoti galima tik gydytojo nurodymu. Jeigu kartu su Olazax 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 prireikti keisti Olazax dozę.

### **Olazax vartojimas su alkoholiu**

Gydydamiesi Olazax, 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 Olazax kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Naujagimiams, kurių motinos vartojo Olazax paskutiniuoju nėštumo trimestru (paskutiniuosius tris nėštumo mėnesius), gali būti šių toliau išvardytų simptomų: drebinimas, raumenų sustingimas ir (arba) silpnumas, mieguistumas, sujaudinimas, kvėpavimo sutrikimas ir apsunckintas maitinimas. Jeigu Jūsų kūdikiui atsirastų bet kuris iš šių simptomų, Jums gali reikėti kreiptis į gydytoją.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartodami Olazax, galite jaustis apsnūdę. Jei taip atsitiktų, vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima. Pasakykite gydytojui.

### **Olazax sudėtyje yra aspartamas**

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

## **3. Kaip vartoti Olazax**

Šį vaistą visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas pasakys, po kiek Olazax 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 nenusistokite vartoti Olazax, nebent tai padaryti nurodytų gydytojas.

Olazax tabletes reikia vartoti vieną kartą per parą taip, kaip nurodė gydytojas. Pasistenkite jas gerti kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, nesvarbu, valgant ar nevalgus. Olazax dengtos tabletės yra geriamasis vaistas. Jas reikia nuryti nekramtytas, užgeriant vandeniu.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Olazax dozę?**

Išgėrus per daug Olazax tablečių, gali atsirasti tokių simptomų: dažnas širdies plakimas, sujaudinimas arba agresyvumas, kalbos sutrikimas, neįprasti judesiai (ypač veido ar liežuvio) bei sąmonės pritemimas. 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 Olazax**

Tabletes išgerkite tuojau pat prisiminę. Dviejų dozių per vieną parą gerti negalima.

### **Nustojus vartoti Olazax**

Jeigu jaučiatės geriau, tablečių vartojimo nutraukti negalima. Svarbu Olazax vartoti tol, kol gydytojas nurodys baigti gydymą.

Jeigu staigiai nutrauksite Olazax vartojimą, gali pasireikšti simptomų, pavyzdžiui: prakaitavimas, nemiga, drebulys, nerimas ar pykinimas ir vėmimas. Baigiant gydymą, gydytojas patars dozę 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 judesiai (dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių);
- kraujo 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 sąstingio ir apsnūdimo 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. Gydomo pradžioje kai kurie žmonės gali jausti galvos svaigimą ar alpiti (kartu būna retas pulsas), ypač atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties. Toks poveikis paprastai praeina savaime, bet jeigu nepraeina, pasakykite gydytojui.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) yra kai kurių kraujo ląstelių kiekio, riebiųjų medžiagų koncentracijos kraujyje pokyčiai ir laikinas kepenų fermentų suaktyvėjimas gydymo pradžioje, gliukozės koncentracijos kraujyje ir šlapime padidėjimas, šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje padidėjimas ir šarminės fosfatazės suaktyvėjimas kraujyje, didesnis alkio pojūtis, galvos svaigimas, nerimastingumas, drebulys, neįprasti judesiai (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, pavyzdžiui: 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; priepuoliai, dažniausiai susiję su buvusiais priepuoliais (epilepsija); raumenų sąstingis ar spazmai (įskaitant akių judesius), neramių kojų sindromas; kalbos sutrikimas; mikčiojimas; retas pulsas, padidėjęs jautrumas saulės šviesai, kraujavimas iš nosies, pilvo pūtimas, **didelis** seilėtekis, atminties praradimas arba užmaršumas, šlapimo nelaikymas, nesugebėjimas šlapintis, plaukų slinkimas, mėnesinių nebuvimas arba sumažėjimas ir krūtų pokyčiai vyrams ir moterims, pavyzdžiui: 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, pavyzdžiui, 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 limfmazgiai, kraujo tyrimai rodo kepenų fermentų suaktyvėjimą ir tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimą (eozinofilija).

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 Olazax gali pabloginti šios ligos simptomus.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant 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 Olazax**

Šį 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**

### **Olazax sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra olanzapinas.
- Kiekvienoje Olazax tabletėje yra 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.

### **Olazax išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tiekiamos geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais Olazax 5 mg tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „B“.

Olazax 7,5 mg. Geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „C“.

Olazax 10 mg. Geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „OL“, o kitoje – „D“.

Olazax 15 mg. Geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „OL“, o kitoje – „E“.

Olazax 20 mg. Geltonos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „OL“, o kitoje – „F“.

Olazax 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg tiekiamas aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse po 28 ar 56 tabletes.

### **Registruotojas ir gamintojas**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

### **Gamintojas**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Čekijos Respublika

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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