

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės  
ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės  
ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės  
ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės  
ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės  
ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 2,5 mg olanzapino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 102 mg laktozės monohidrato.

### ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 5 mg olanzapino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 156 mg laktozės monohidrato.

### ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 7,5 mg olanzapino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 234 mg laktozės monohidrato.

### ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 10 mg olanzapino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 312 mg laktozės monohidrato.

### ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 15 mg olanzapino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 178 mg laktozės monohidrato.

### ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 20 mg olanzapino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 238 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Dengta tabletė.

### ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės

Apvalios, baltos, dengtos, pažymėtos įspaudu „LILLY” bei skaičiumi „4112”.

#### ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės

Apvalios, baltos, dengtos, pažymėtos įspaudu „LILLY” bei skaičiumi „4115”.

#### ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės

Apvalios, baltos, dengtos, pažymėtos įspaudu „LILLY” bei skaičiumi „4116”.

#### ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės

Apvalios, baltos, dengtos, pažymėtos įspaudu „LILLY” bei skaičiumi „4117”.

#### ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės

Elipsės formos, mėlynos, dengtos ir pažymėtos įspaudu „LILLY” bei skaičiumi „4415”.

#### ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės

Elipsės formos, rausvos, dengtos, pažymėtos įspaudu „LILLY” bei skaičiumi „4420”.

## **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 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 dozė galima atsargiai didinti.

(Žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

### *Vaikų populiacija*

Olanzapino nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka. Trumpalaikių tyrimų su paaugliais metu 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 nepageidaujamų 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 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 ZYPREXA, 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 ZYPREXA, 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 hipomagnezemija.

#### Tromboembolija

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

#### Bendras 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 nevertojamas 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).

#### Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, bendras laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **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 diazepam (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 pastojo ar ketina pastoti. Dar nėra pakankamai duomenų apie šio vaisto poveikį žmogaus vaisiui, todėl nėščiosioms jo galima skirti tik tuomet, kai laukiamas nauda pateisins galimą riziką vaisiui.

Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (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 kūdikių 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 nežindyti.

### 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 veiksmų <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, staigi mirtis (žr. 4.4 skyrių) <sup>11</sup>	

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
<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> Pernelyg gausi seilių sekrecija <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 krūtys 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 ( $\geq 2,26$  mmol/l). Ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgius ( $\geq 1,69$ - $< 2,26$  mmol/l) padidėjimas iki didelės ( $\geq 2,26$  mmol/l) buvo labai dažnas.

<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 % pasikliautinąjo 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 ( $\geq 10$  %) drebulys, burnos džiūvimas, apetito ir svorio padidėjimas. Taip pat dažnai stebėtas kalbos sutrikimas. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar divalproeksu, svorio padidėjimas  $\geq 7$  % pradinio svorio gydymo metu (iki 6 savaičių) nustatytas 17,4 % pacientų. Ilgalaikis (iki 12 mėnesių) olanzapino vartojimas atkryčio profilaktikai pacientams, kuriems diagnozuotas bipolinis sutrikimas, 39,9 % pacientų buvo susijęs su kūno svorio padidėjimu  $\geq 7$  % pradinio svorio.

### Vaikų populiacija

Olanzapinų 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 suaugusiems ar nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos tik trumpalaikių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, metu. Paaugliams kliniškai reikšmingai ( $\geq 7\%$ ) kūno svoris padidėjo dažniau, negu suaugusiems žmonėms, kurių organizme ekspozicija buvo panaši. Ilgalaiškės (mažiausiai 24 savaitių) 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 džiūvimas.
<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 savaitių) 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 naudos 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 profilį. 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 klozapinu gydomų pacientų.

#### Klinikinis veiksmingumas

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

Tarptautiniame palyginamajame klininiame tyrime, atliktame dvigubai aklu būdu, dalyvavo 1 481 pacientas, sergantis šizofrenija, šizoafekciniu 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. Kontroliuojamųjų duomenų apie ilgalaikį poveikį ar ilgalaikį saugumą nėra (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Informacija apie ilgalaikį saugumą yra ribota, nes visų pirma yra 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

Grauzikams 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**

#### Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas  
Hiproliozė  
Krospovidonas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Magnio stearatas

#### Tabletės dangalas

*ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ir 10 mg dengtos tabletės*

Hipromeliozė  
Baltasis dažų mišinys (hipromeliozė, titano dioksidas E171, makrogolis, polisorbato 80)  
Karnaubo vaškas  
Valgomieji spaustuviniai mėlynieji dažai (šelakas, bevandenis etanolis, izopropilo alkoholis, butilo alkoholis, propilenglikolis, amonio hidroksidas, indigokarminas E132)

### *ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės*

Hipromeliozė

Šviesiai mėlynas dažų mišinys (titano dioksidas E171, laktozė monohidratas, hipromeliozė, triacetinas, dažiklis indigokarminas (E132))

Karnaubo vaškas

### *ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės*

Hipromeliozė

Rausvos spalvos dažų mišinys (titano dioksidas E171, makrogolis, laktozė monohidratas, hipromeliozė, sintetinis raudonasis geležies oksidas)

Karnaubo vaškas

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini

## **6.3 Tinkamumo laikas**

### ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės

2 metai.

### ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ir 20 mg dengtos tabletės

3 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kartono dėžutė, kurioje yra 28, 35, 56, 70 arba 98 tabletės, supakuotos į šaltu būdu suformuotas aliuminio lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

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

EU/1/96/022/002 – ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės - 28 tabletės dėžutėje.

EU/1/96/022/019 – ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės - 56 tabletės dėžutėje.

EU/1/96/022/023 – ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės - 35 tabletės dėžutėje.

EU/1/96/022/029 – ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės - 70 tablečių dėžutėje.

EU/1/96/022/035 – ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės – 98 tabletės dėžutėje.

EU/1/96/022/004 – ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės – 28 tabletės dėžutėje.

EU/1/96/022/020 – ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės – 56 tabletės dėžutėje.

EU/1/96/022/024 – ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės – 35 tabletės dėžutėje.

EU/1/96/022/030 – ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės – 70 tablečių dėžutėje.

EU/1/96/022/036 – ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės – 98 tabletės dėžutėje.

EU/1/96/022/011 – ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės – 28 tabletės dėžutėje.

EU/1/96/022/006 – ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės – 56 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/025 – ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės – 35 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/031 – ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės – 70 tablečių dėžutėje.  
EU/1/96/022/037 – ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės – 98 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/009 – ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės – 28 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/010 – ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės – 56 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/026 – ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės – 35 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/032 – ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės – 70 tablečių dėžutėje.  
EU/1/96/022/038 – ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės – 98 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/012 – ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės – 28 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/021 – ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės – 56 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/027 – ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės – 35 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/033 – ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės – 70 tablečių dėžutėje.  
EU/1/96/022/039 – ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės – 98 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/014 – ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės – 28 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/022 – ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės – 56 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/028 – ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės – 35 tabletės dėžutėje.  
EU/1/96/022/034 – ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės – 70 tablečių dėžutėje.  
EU/1/96/022/040 – ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės – 98 tabletės dėžutėje.

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

Registravimo data: 1996 m. rugsėjo 27 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2006 m. rugsėjo 12 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

{MMMM-mm}

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

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZYPREXA 10 mg milteliai injekciniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 10 mg olanzapino. Ištirpinus, kiekviename tirpalo mililitre yra 5 mg olanzapino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekviename flakone yra 50 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui  
Geltoni liofilizuoti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Suaugusieji

ZYPREXA miltelių injekciniam tirpalui skiriama tada, kai reikia greitai kontroliuoti šizofrenija sergančių pacientų arba manijos epizodo metu atsiradusią ažitaciją bei sutrikusį elgesį ir geriamieji vaistai netinka. Gydymą ZYPREXA milteliais injekciniam tirpalui reikia nutraukti ir pradėti skirti geriamąjį olanzapiną iš karto, kai klinikinė paciento būklė bus tinkama.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Suaugusiesiems

Leisti į raumenis. Negalima leisti į veną arba po oda. ZYPREXA miltelius injekciniam tirpalui galima vartoti tik trumpai, daugiausia 3 dienas iš eilės.

Didžiausia olanzapino paros dozė (įskaitant visas olanzapino formas) yra 20 mg.

Rekomenduojama pradinė injekcinio olanzapino dozė – 10 mg vienkartinė injekcija į raumenis. Atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę bei į kitų vaistinių preparatų pavartojimą palaikomajam ar ūmios fazės gydymui, galima skirti mažesnę dozę (5 mg ar 7,5 mg) (žr. 4.4 skyrių). Antrąją 5-10 mg dozę galima leisti praėjus 2 val. po pirmosios atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę. Per bet kurį 24 valandų laikotarpį galima skirti ne daugiau kaip 3 olanzapino injekcijas bei negalima viršyti maksimalios 20 mg olanzapino paros dozės (įskaitant visas vaisto formas).

ZYPREXA miltelius injekciniam tirpalui reikia tirpinti taip, kaip rekomenduojama 6.6 skyriuje.

Kaip toliau gydyti geriamuoju olanzapinu (5-20 mg per parą), žr. ZYPREXA dengtų tablečių ar ZYPREXA VELOTAB burnoje disperguojamųjų tablečių preparato charakteristikų santraukas.

#### Specialiųjų populiacijų pacientams

##### *Senyvi žmonės*

Rekomenduojama pradinė dozė senyvo amžiaus pacientams (vyresniems kaip 60 metų) asmenims yra 2,5-5 mg. Atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę (žr. 4.4. skyrių), antrąją 2,5-5 mg dozę galima skirti

praėjus 2 val. po pirmosios. Neskirti daugiau kaip 3 injekcijų per 24 val. bei negalima viršyti maksimalios 20 mg olanzapino paros dozės (įskaitant visas vaisto formas).

#### *Inkštų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas*

Šiems pacientams rekomenduojama mažesnė (5 mg) pradinė dozė. Esant vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (cirozė, A ar B Child-Pugh klasė), reikia skirti 5 mg pradinę dozę ir ją didinti tik 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 kaip vienas veiksnys, galintis lėtinti metabolizmą (moteriška lytis, senyvas amžius, nerūkymas), turi būti sprendžiamas mažesnės pradinės dozės skyrimas. Prireikus tokiems pacientams papildomą injekciją skirti labai atsargiai.

(Žr. 4.5 ir 5.2 skyrius)

#### *Vaikų populiacija*

Vartojimo vaikams patirties nėra. ZYPREXA miltelių injekciniam tirpalui nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

### **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**

Pacientams, kuriems yra ažitacija ir elgesio sutrikimų ne dėl šizofrenijos ar manijos epizodo, į raumenis leidžiamo olanzapino efektyvumas nenustatytas.

#### Nestabilios klinikinės būklės

Olanzapino negalima leisti į raumenis pacientams, kurių būklė nestabili, pvz., ūminis miokardo infarktas, nestabili krūtinės angina, sunki hipotenzija ir (ar) bradikardija, sinusinio mazgo silpnumo sindromas, po širdies operacijų. Jei iš anamnezės nepavyksta sužinoti apie šias nestabilias klininkines būkles, reikia įvertinti į raumenis leidžiamo olanzapino riziką ir naudą lyginant su alternatyviu gydymu.

#### Benzodiazepinų ir kitų vaistinių preparatų vartojimas kartu

Pacientams, kurie gydomi kitais vaistiniaisiais preparatais, kurie gali panašiai veikti hemodinamiką kaip į raumenis leidžiamas olanzapinas, įskaitant kitokiais antipsichoziniais preparatais (geriamaisiais ir [arba] vartojamais į raumenis) ir benzodiazepiniais, reikia taikyti specialias atsargumo priemones (žr. 4.5 skyrių). Nustatyta, kad gydymas į raumenis vartojamu olanzapinu labai retais atvejais (< 0,01 %) buvo laikinai susijęs su hipotenzija, bradikardija, kvėpavimo slopinimu ir mirtimi, ypač pacientams, kurie vartojo benzodiazepinų ir (arba) kitokių antipsichozinių preparatų (žr. 4.8 skyrių).

Nerekomenduojama kartu skirti į raumenis leidžiamą olanzapiną ir parenterinius benzodiazepinus, dėl galimo per stipraus raminamojo poveikio ir širdies veiklos bei kvėpavimo slopinimo ir labai retais atvejais mirties (žr. 4.5 ir 6.2 skyrius). Jei pacientui būtina skirti parenterinių benzodiazepinų, tai galima daryti tik praėjus mažiausiai vienai valandai po olanzapino injekcijos į raumenis. Jei pacientas vartojo parenterinių benzodiazepinų, į raumenis leidžiamas olanzapinas gali būti skiriamas tik atidžiai įvertinus klinikinę paciento būklę bei atidžiai nuolat stebint pacientą dėl galimo per stipraus raminamojo poveikio ir širdies veiklos bei kvėpavimo slopinimo.

#### Hipotenzija

Ypatingai svarbu, kad pacientai, kuriems olanzapino leidžiama į raumenis, būtų stebimi dėl hipotenzijos (taip pat ir padėties hipotenzijos), bradikardijos ir (ar) hipoventiliacijos, ypač pirmąsias 4 val. po injekcijos, o jei yra klinikinių indikacijų kruopštų stebėjimą reikia tęsti toliau. Reguliariai reikia tikrinti kraujospūdį, pulsą, kvėpavimo dažnį bei sąmonės būklę ir prireikus skirti atitinkamą gydymą. Pacientas, kuriam po injekcijos būna galvos svaigimas ar mieguistumas, turi pagulėti, kol tyrimais bus patvirtinta, kad nėra hipotenzijos (taip pat ir ortostatinės hipotenzijos), bradikardijos ir (ar) hipoventiliacijos.

Į raumenis leidžiamo olanzapino saugumas ir veiksmingumas alkoholiu ar vaistiniais preparatais (tiek paskirtais tiek vartojamais savavališkai) apsinuodijusiems pacientams netirtas (žr. 4.5 skyrių).

#### 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 cerebrovaskulinių 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 turinčiais 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 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 ši sindromą sukėlė olanzapinas. PNS kliniškai pasireiškia hiperpireksija, raumenų rigidiškumu, sutrikusia psichika ir autonominės nervų sistemos nestabilumu (nenormaliais pulsu ir kraujospūdžiu, tachikardija, prakaitavimu ir širdies ritmo sutrikimu). Taip pat gali padidėti kreatino fosfokinazės koncentracija, pasireikšti mioglobulinurija (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 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 vaistiniaisiais preparatais, įskaitant ZYPREXA, 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 vaistiniaisiais preparatais, įskaitant ZYPREXA, gydomiems pacientams reikia reguliariai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniaisiais 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 geriamojo olanzapino 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 vaistiniaisiais 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 sukėlus 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).

Yra ribotų duomenų apie ličio ir valproato skyrimą kartu su olanzapinu (žr. 5.1 skyrių). Nėra klinikinių duomenų apie olanzapino skyrimą kartu ir karbamazepinu, tačiau klinikinis farmakokinetikos tyrimas buvo atliktas (žr. 4.5 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 %), palyginti su placebo jokių reikšmingų su tuo susijusių nepageidaujimų širdies reiškinių skirtumų, palyginant su placebo, nebuvo. Tačiau olanzapiną reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniaisiais 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 geriamasis 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

Geriamojo 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 keliamo rizika buvo panaši į riziką, kurią kelia atipiniai antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įtraukti į jungtinę analizę.

### Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, bendras laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

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

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Į raumenis leidžiamo olanzapino poveikis pacientams, apsinuodijusiems alkoholiu ar vaistiniais preparatais, netirtas (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinį preparatą skiriant pacientams, kurie geria alkoholio arba vartoja vaistinių preparatų, galinčių sukelti hipotenziją, bradikardiją, kvėpavimo ar centrinės nervų sistemos slopinimą, būtina laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

### Galima sąveika po injekcijos į raumenis

Tyrimų metu, kai vienkartinė 5 mg olanzapino dozė buvo leidžiama į raumenis 1 val. prieš 2 mg lorazepamo injekciją į raumenis (metabolizuojamo gliukuroninant), nepastebėta abiejų vaistų

farmakokinetikos pokyčių. Tačiau šis derinys sukelia didesnę mieguistumą negu kiekvienas vaistas atskirai. Injekcinio olanzapino kartu su parenteriniais benzodiazepinais vartojimas nerekomenduojamas (žr. 4.4 ir 6.2 skyrius).

#### 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, tai 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 įsisavinimas

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

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

#### Galimas olanzapino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Olanzapinas gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį (žr. 6.2 skyrių).

*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 diazepamą (CYP3A4 ir 2C19) – metabolizmo slopinimo.

Sąveikos nepastebėta ir olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar biperidenu.

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

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 laukiama 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 apsunksinto žindymo atvejus. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti.

#### Žindymas

Klinikiniuose tyrimuose su sveikomis kūdikį žindančiomis moterimis buvo nustatyta, kad olanzapino patenka į moters 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 nežindyti.

#### 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

Dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) nepageidaujamas poveikis, kuris klinikinių tyrimų metu buvo susijęs su į raumenis leidžiamu olanzapino vartojimu, buvo mieguistumas.

Įdiegus vaistą į rinką, gauta labai retų pranešimų, kad gydymas į raumenis leidžiamu olanzapinu sutapo su kvėpavimo slopinimu, hipotenzija arba bradikardija ir mirtimi, daugiausiai tiems pacientams, kurie kartu vartojo benzodiazepinų ir (arba) kitų antipsichozinių vaistinių preparatų, arba tiems pacientams, kuriems buvo viršyta didžiausia rekomenduojama olanzapino paros dozė (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Šioje lentelėje nurodytas nepageidaujamas poveikis ir laboratorinių tyrimų rezultatai iš ZYPREXA miltelių injekciniam tirpalui, o ne geriamojo olanzapino klinikinių tyrimų.

<b>Širdies sutrikimai</b> <i>Dažni (nuo <math>\geq 1/100</math> iki <math>&lt; 1/10</math>):</i> bradikardija su hipotenzija ar be jos arba alpimas, tachikardija. <i>Nedažni (nuo <math>\geq 1/1\ 000</math> iki <math>&lt; 1/100</math>):</i> sinusinė pauzė.
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b> <i>Dažni (nuo <math>\geq 1/100</math> iki <math>&lt; 1/10</math>):</i> ortostatinė hipotenzija, hipotenzija.
<b>Kvėpavimo sistemos sutrikimai</b> <i>Nedažni (nuo <math>\geq 1/1\ 000</math> iki <math>&lt; 1/100</math>):</i> hipoventiliacija.
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> <i>Dažni (nuo <math>\geq 1/100</math> iki <math>&lt; 1/10</math>):</i> injekcijos vietos diskomfortas.

Toliau išvardintas nepageidaujamas poveikis buvo pastebėtas, skiriant olanzapino per burną ir pailginto atpalaidavimo injekcijas į raumenis, bet gali atsirasti ir vartojant ZYPREXA miltelius injekciniam tirpalui.

#### 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 gliutamiltransferazės aktyvumas, didelė šlapimo rūgšties koncentracija, didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ir edema.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
<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 veiksniai <sup>11</sup> Distonija (įskaitant okulogiraciją) <sup>11</sup> Vėlyvoji diskinezija <sup>11</sup> Amnezija <sup>9</sup> Dizartrijs Mikčiojimas <sup>11,13</sup> Neramių kojų sindromas <sup>11</sup>	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) <sup>12</sup> Nutraukimo simptomai <sup>7,12</sup>	

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
<b>Širdies sutrikimai</b>				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių 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> Pernelyg gausi seilių sekrecija <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>	

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>				
		Šlapimo nelaikymas, šlapimo susilaikymas Sunkumas pradėti šlapintis <sup>11</sup>		
<b>Būklės nėštumo, pogramdyminių ir perinatalinių laikotarpiu</b>				
				Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiams (žr. 4.6 skyrių).
<b>Lytinės sistemos ir krūtys 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 kreatinfosfo-kinazės 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 pradedant gydymą, lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis lipidų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) koncentracijos padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

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

<sup>4</sup> Normali pradinė koncentracija nevalgius (< 5,56 mmol/l), kuri padidėjo iki didelės (≥ 7 mmol/l). Ribinės pradinės gliukozės koncentracijos nevalgius (≥ 5,56-7 mmol/l) padidėjimas iki didelės (≥ 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 % pasikliautiną intervalo viršutinė riba apskaičiuota remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

<sup>13</sup> Nurodytas nepageidaujamas poveikis buvo pastebėtas po geriamojo ir ilgai veikiančio į raumenis leidžiamo olanzapino pavartojimo, kuris taip pat gali pasireikšti ir po greitai veikiančio į raumenis leidžiamo olanzapino pavartojimo.

#### 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 vaistiniu (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 ( $\geq 10\%$ ) drebulys, burnos džiūvimas, apetito ir svorio padidėjimas. Taip pat dažnai stebėtas kalbos sutrikimas. Olanzapiną vartojant kartu su ličiu ar divalproeksu, svorio padidėjimas  $\geq 7\%$  pradinio svorio gydymo metu (iki 6 savaičių) nustatytas 17,4 % pacientų. Ilgalakis (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.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos 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.

Atsižvelgiant į klinikinę būklę, būtina pradėti simptominių gydymą ir stebėti gyvybines organų funkcijas, gydyti hipotenziją ir kraujotakos 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 profilį. 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 sergančiais metu nustatyta, kad sėkmingai olanzapinu gydomų pacientų dryžuotajame kūne buvo mažiau užimtų D<sub>2</sub> receptorių negu sėkmingai kitais antipsichoziniais vaistais preparatais bei risperidonu gydomų ir panašiai kaip sėkmingai klozapinu gydomų pacientų.

#### Klinikinis veiksmingumas

Dviejuose iš dviejų placebo ir dviejuose iš trijų lyginamuosiuose kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems daugiau kaip 2 900 šizofrenija sergantiems pacientams su teigiamais ir neigiamais simptomais geriamasis 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 geriamuoju 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. Geriamojo 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 geriamojo 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.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikų savanorių farmakokinetikos tyrimais nustatyta, kad po 5 mg ZYPREXA miltelių injekciniam tirpalui dozės didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) būna apie 5 kartus didesnė negu vartojant tokią pačią geriamojo olanzapino dozę. Suleidus vaistą į raumenis,  $C_{max}$  susidaro anksčiau negu jį išgėrus (atitinkamai po 15-45 min. ir po 5-8 val.). Suleisto į raumenis ir išgerto vaisto  $C_{max}$  ir plotas po koncentracijos ir laiko kreive yra tiesiogiai proporcingi dozei. Ir išgerto, ir į raumenis suleisto olanzapino plotas po kreive, pusinės eliminacijos periodas, klirensas ir pasiskirstymo tūris yra panašūs. Išgerto ir į raumenis suleisto vaisto metabolizmas yra panašus.

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

Toliau pateikiami papildomi geriamojo olanzapino farmakokinetikos duomenys.

### 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

Galutinis išgerto olanzapino pusinės eliminacijos periodas sveikų tiriamųjų organizme 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

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.

### **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* geriamojo vaisto 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**

Laktozė monohidratas

Vyno rūgštis, E344  
Vandenilio chlorido rūgštis  
Natrio hidroksidas

## 6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Į raumenis leidžiamo olanzapino negalima maišyti viename švirkšte su leidžiamuoju diazepamu, nes preparatams susimaišius, įvyksta precipitacija.

Į raumenis leidžiamo olanzapino negalima tirpdyti leidžiamojo lorazepamo tirpale, nes pailgėja tirpinimo laikas.

Į raumenis leidžiamo olanzapino negalima maišyti viename švirkšte su leidžiamuoju haloperidoliu, nes dėl žemo pH skaidomas olanzapinas.

## 6.3 Tinkamumo laikas

Miltelių – 3 metai.

Tirpalo (ištirpinus miltelius flakone): 1 valanda. Negalima užšaldyti.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml I tipo stiklo flakonai.

Vienoje kartoninėje dėžutėje yra 1 flakonas arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

ZYPREXA galima tirpinti tik injekciniame vandenyje laikantis standartinių parenterinių vaistų ruošimo aseptikos reikalavimų. Kituose tirpaluose miltelių tirpinti negalima (žr. 6.2 skyrių).

1. Pritraukti 2,1 ml injekcinio vandens į sterilų švirkštą. Suleisti į ZYPREXA flakoną.
2. Flakoną sukioti, kol turinys visiškai ištirps ir susidarys geltonas tirpalas. Flakone yra 11,0 mg olanzapino, 5 mg/ml tirpalo pavidalu (1 mg olanzapino lieka flakone ir švirkšte, todėl galima suleisti 10 mg olanzapino).
3. Lentelėje nurodytas injekcijos tūriai, kuriuose yra įvairios olanzapino dozės

Dozė (mg)	Injekcijos tūris (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Tirpalą leisti į raumenis. Negalima leisti į veną arba po oda.
5. Švirkštą ir jame likusį tirpalą išmesti laikantis atitinkamų reikalavimų.

6. Paruoštą tirpalą suleisti nedelsiant, ne vėliau kaip per 1 val. nuo paruošimo.  
Parenterinius vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti, ar nėra dalelių.

#### **7. REGISTRUOTOJAS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

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

EU/1/96/022/016 - ZYPREXA – milteliai injekciniam tirpalui. 1 flakonas  
EU/1/96/022/017 - ZYPREXA – milteliai injekciniam tirpalui. 10 flakonų

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

Registravimo data 1996 m. rugsėjo 27 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. rugsėjo 12 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

{MMMM./mm}

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. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

*Dengtos tabletės*

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

*Milteliai injekciniam tirpalui*

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madridas, Ispanija.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

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

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

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

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ**

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

ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

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

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 2,5 mg olanzapino.

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

Tabletėse yra laktozės monohidrato (išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje).

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

28 dengtos tabletės  
35 dengtos tabletės  
56 dengtos tabletės  
70 dengtų tablečių  
98 dengtos 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**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

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

EU/1/96/022/002 28 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/023 35 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/019 56 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/029 70 dengtų tablečių  
EU/1/96/022/035 98 dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZYPREXA 2,5 mg

**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**

**ZYPREXA 2,5 mg DENGTOŠ TABLETĖS: LIZDININĖS PLOKŠTELĖS FOLIJOS ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

CHEPLAPHARM

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ**

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

ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

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

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 5 mg olanzapino.

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

Tabletėse yra laktozės monohidrato (išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje).

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

28 dengtos tabletės  
35 dengtos tabletės  
56 dengtos tabletės  
70 dengtų tablečių  
98 dengtos 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**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

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

EU/1/96/022/004 28 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/024 35 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/020 56 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/030 70 dengtų tablečių  
EU/1/96/022/036 98 dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZYPREXA 5 mg

**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**

**ZYPREXA 5 mg DENGTOŠ TABLETĖS: LIZDININĖS PLOKŠTELĖS FOLIJOS ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

CHEPLAPHARM

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ**

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

ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

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

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 7,5 mg olanzapino.

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

Tabletėse yra laktozės monohidrato (išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje).

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

28 dengtos tabletės  
35 dengtos tabletės  
56 dengtos tabletės  
70 dengtų tablečių  
98 dengtos 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**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

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

EU/1/96/022/011 28 dengtos tabletės

EU/1/96/022/025 35 dengtos tabletės

EU/1/96/022/006 56 dengtos tabletės

EU/1/96/022/031 70 dengtų tablečių

EU/1/96/022/037 98 dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZYPREXA 7,5 mg

**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**

**ZYPREXA 7,5 mg DENGTOŠ TABLETĖS: LIZDININĖS PLOKŠTELĖS FOLIJOS ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

CHEPLAPHARM

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DENGTŲ TABLEČIŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ**

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

ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

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

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 10 mg olanzapino.

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

Tabletėse yra laktozės monohidrato (išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje).

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

28 dengtos tabletės  
35 dengtos tabletės  
56 dengtos tabletės  
70 dengtų tablečių  
98 dengtos 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**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

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

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

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

EU/1/96/022/009 28 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/026 35 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/010 56 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/032 70 dengtų tablečių  
EU/1/96/022/038 98 dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

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

ZYPREXA 10 mg

**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**

**ZYPREXA 10 mg DENGTOŠ TABLETĖS: LIZDININĖS PLOKŠTELĖS FOLIJOS ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

CHEPLAPHARM

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ**

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

ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

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

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 15 mg olanzapino.

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

Tabletėse yra laktozės monohidrato (išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje).

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

28 dengtos tabletės  
35 dengtos tabletės  
56 dengtos tabletės  
70 dengtų tablečių  
98 dengtos 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**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

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

EU/1/96/022/012 28 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/027 35 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/021 56 dengtos tabletės  
EU/1/96/022/033 70 dengtų tablečių  
EU/1/96/022/039 98 dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZYPREXA 15 mg

**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**

**ZYPREXA 15 mg DENGTOŠ TABLETĖS: LIZDININĖS PLOKŠTELĖS FOLIJS ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

CHEPLAPHARM

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DENGTŲ TABLEČIŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ**

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

ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

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

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 20 mg olanzapino.

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

Tabletėse yra laktozės monohidrato (išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje).

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

28 dengtos tabletės  
35 dengtos tabletės  
56 dengtos tabletės  
70 dengtų tablečių  
98 dengtos 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**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

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

EU/1/96/022/014 28 dengtos tabletės

EU/1/96/022/028 35 dengtos tabletės

EU/1/96/022/022 56 dengtos tabletės

EU/1/96/022/034 70 dengtų tablečių

EU/1/96/022/040 98 dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZYPREXA 20 mg

**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**

**ZYPREXA 20 mg DENGTOŠ TABLETĖS: LIZDININĖS PLOKŠTELĖS FOLIJOS ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės  
olanzapinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

CHEPLAPHARM

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS  
FLAKONO SU MILTELIAIS KARTONO DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYPREXA 10 mg milteliai injekciniam tirpalui  
olanzapinas

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

Kiekviename flakone yra 10 mg olanzapino. Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 5 mg olanzapino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozė monohidratas, vyno rūgštis, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai injekciniam tirpalui. 1 flakonas.  
Milteliai injekciniam tirpalui. 10 flakonų.

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

Leisti į raumenis. Vienkartiniai flakonai. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**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**

EXP  
Paruošto tirpalo tinkamumo laikas – 1 val.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Švirkštą ir tirpalo likučius tinkamai sunaikinti.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

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

EU/1/96/022/016 Milteliai injekciniam tirpalui. 1 flakonas.

EU/1/96/022/017 Milteliai injekciniam tirpalui. 10 flakonų.

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**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 MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**10 mg MILTELIŲ FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

ZYPREXA 10 mg olanzapino milteliai injekciniam tirpalui  
i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Paruošto tirpalo tinkamumo laikas – 1 val.

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS, VIENETAI)**

Flakone yra 10 mg olanzapino

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės**  
**ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės**  
**ZYPREXA 7,5 mg dengtos tabletės**  
**ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės**  
**ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės**  
**ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės**  
olanzapinas

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

### 1. Kas yra ZYPREXA ir kam jis vartojamas

ZYPREXA sudėtyje yra veikliosios medžiagos olanzapino. ZYPREXA priklauso vaistų nuo psichozės 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 ZYPREXA apsaugo nuo šių simptomų pasikartojimo pacientams, kuriems pasireiškia bipolinis sutrikimas, jeigu gydant manijos epizodą, buvo reakcija į gydymą olanzapinu.

### 2. Kas žinotina prieš vartojant ZYPREXA

#### ZYPREXA 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 ZYPREXA.

- ZYPREXA 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 ZYPREXA, kreipkitės į gydytoją.
- Labai retai šios grupės vaistai gali sukelti s karščiavimą su padažnėjusiu kvėpavimu, prakaitavimu, raumenų sąstingiu ir apsnūdumu ar mieguistumu. Jei taip atsitiko Jums, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- ZYPREXA 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.
- ZYPREXA 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 ZYPREXA 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**

ZYPREXA jaunesnių kaip 18 metų pacientų gydyti negalima.

### **Kiti vaistai ir ZYPREXA**

Kitų vaistų kartu su ZYPREXA vartoti galima tik gydytojo nurodymu. Jeigu kartu su ZYPREXA 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 ZYPREXA dozę.

### **ZYPREXA vartojimas su alkoholiu**

Gydydamiesi ZYPREXA, 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 ZYPREXA kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartodami ZYPREXA, galite jaustis apsnūde. Jei taip atsitiktų, vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima. Pasakykite gydytojui.

### **ZYPREXA sudėtyje yra laktozės**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. Kaip vartoti ZYPREXA**

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

Gydytojas pasakys, po kiek ZYPREXA tablečių gerti ir kiek laiko jų vartoti. Šio vaisto paros dozė yra nuo 5 mg iki 20 mg. Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu ligos simptomai atsinaujintų, tačiau nenustokite vartoti ZYPREXA, nebent tai padaryti nurodytų gydytojas.

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

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

Išgėrus per daug ZYPREXA 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 apsnūdumu 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 ZYPREXA**

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

### **Nustojus vartoti ZYPREXA**

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

Jeigu staigiai nutrauksite ZYPREXA 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 alpsti (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, 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.

Sergantiems Parkinsono liga ZYPREXA 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 ZYPREXA**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

Ant kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **ZYPREXA sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra olanzapinas. Kiekvienoje ZYPREXA tabletėje yra 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg arba 20 mg veikliosios medžiagos. Tikslus jos kiekis nurodytas ant Jūsų ZYPREXA tablečių pakuotės.
- Pagalbinės medžiagos
  - Tablečių branduolys: laktozė monohidratas, hiproliozė, krospovidonas, mikrokristalinė celiuliozė ir magnio stearatas.
  - Tablečių dangalas: hipromeliozės, titano dioksidas (E171) ir karnaubo vaškas.
- Be to, skirtingo stiprumo ZYPREXA tabletėse yra ir šių pagalbinių medžiagų:

#### **STIPRUMAS**

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ir 10 mg tabletės

ZYPREXA 15 mg tabletės

ZYPREXA 20 mg tabletės

#### **KITOS PAGALBINĖS MEDŽIAGOS**

Tablečių dangalas: šelakas, makrogolis, palisorbatas 80 ir dažiklis indigokarminas (E132), bevandenis etanolis, izopropilo alkoholis, butilo alkoholis, amonio hidroksidas.

Tablečių dangalas: triacetinas ir dažiklis indigokarminas (E132).

Tablečių dangalas: makrogolis, sintetinis raudonasis geležies oksidas (E172).

#### **ZYPREXA išvaizda ir kiekis pakuotėje**

ZYPREXA 2,5 mg dengtos tabletės yra baltos su įspaudu „LILLY“ ir skaitmeniniu identifikavimo kodu „4112“.

ZYPREXA 5 mg dengtos tabletės yra baltos su įspaudu „LILLY“ ir skaitmeniniu identifikavimo kodu „4115“.

ZYPREXA 7.5 mg dengtos tabletės yra baltos su įspaudu „LILLY“ ir skaitmeniniu identifikavimo kodu „4116“.

ZYPREXA 10 mg dengtos tabletės yra baltos su įspaudu „LILLY“ ir skaitmeniniu identifikavimo kodu „4117“.

ZYPREXA 15 mg dengtos tabletės yra mėlynos.

ZYPREXA 20 mg dengtos tabletės yra rausvos.

Tiekiamos ZYPREXA 28, 35, 56, 70 arba 98 tablečių pakuotės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

**Gamintojas**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **ZYPREXA 10 mg milteliai injekciniam tirpalui** olanzapinas

**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.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

#### **1. Kas yra ZYPREXA ir kam jis vartojamas**

ZYPREXA sudėtyje yra veikliosios medžiagos olanzapino. ZYPREXA injekcinis tirpalas priklauso vaistų nuo psichozės grupei ir yra vartojamas, kai reikia gydyti didelio susijaudinimo ir sutrikusio elgesio simptomus, galinčius pasireikšti toliau išvardytų būklių atvejais.

- Šizofrenija. Tai yra liga, kuriai būdingi šie simptomai: nesančių garsų girdėjimas, nesančių daiktų matymas ar jautimas, klaidingi įsitikinimai, neįprastas įtarumas ir nepritapimas. Žmonės, sergantys šia liga, gali jaustis prislėgti, neramūs ar įsitempę.
- Manija. Tai yra būklė, kuriai būdingi susijaudinimo ar euforijos simptomai.

ZYPREXA injekcinis tirpalas skiriamas tada, kai reikia greitai nuslopinti susijaudinimą ir elgesio sutrikimą ir netinka gydymas ZYPREXA tabletėmis. Kai tik bus įmanoma, gydytojas injekcijas pakeis ZYPREXA tabletėmis.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant ZYPREXA**

##### **ZYPREXA 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, 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, vaistininku arba slaugytoja, prieš suleidžiant ZYPREXA injekciją.

- Pasakykite gydytojui ar slaugytojui, jei po injekcijos svaigsta galva arba aplstate. Jums gali tekti pagulėti, kol pasijusite geriau. Gydytojas ar slaugytoja taip pat gali išmatuoti Jūsų kraujospūdį ir suskaičiuoti pulsą.
- ZYPREXA nerekomenduojama vartoti demencija (t.y., kuriems pasireiškia sumišimas ar atminties praradimas) 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 ZYPREXA, kreipkitės į gydytoją.
- Labai retai šios grupės vaistai gali sukelti karščiavimą su, padažnėjusiu kvėpavimu, prakaitavimu, raumenų sąstingiu ir apsnūdimu ar mieguistumu. Jei taip atsitiktų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jums daugiau šio vaisto injekcijų neskirs.
- ZYPREXA 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.
- ZYPREXA 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 ZYPREXA ir reguliariai gydymo metu.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums arba kuriam nors Jūsų kraujo giminaičiui kraujagyslėse buvo susiformavę kraujo krešulių, 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 sutrikimas.
- Neseniai buvęs širdies infarktas, širdies liga, taip pat ir sinusinio mazgo silpnumo sindromas, nestabili krūtinės angina ar sumažėjęs kraujospūdis.
- 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 Jūs sergate demencija, Jūs arba Jumis besirūpinantis asmuo ar giminaitis turi pranešti Jūsų gydytojui, jei Jums kada nors yra buvęs insultas arba „mikro“ insultas.

Jei esate vyresni kaip 65 metų, gydytojas laikydamasis įprastų atsargumo priemonių gali reguliariai matuoti Jūsų kraujospūdį.

### **Vaikams ir paaugliams**

ZYPREXA jaunesnių kaip 18 metų pacientų gydyti negalima.

### **Kiti vaistai ir ZYPREXA**

Kitų vaistų kartu su ZYPREXA vartoti galima tik gydytojo nurodymu. Jeigu kartu su ZYPREXA vartosite antidepresantų ar vaistų, mažinančių nerimą ar padedančių užmigti (trankviliantų, įskaitant benzodiazepinus), galite būti mieguistas.

Jei Jums skiriama ZYPREXA injekcija, benzodiazepinų injekcijos nerekomenduojama skirti tuo pačiu metu, nes tai gali sukelti pernelyg didelį mieguistumą, gali turėti sunkų poveikį Jūsų širdies ritmui ar kvėpavimui, ir labai retais atvejais gali sukelti mirtį. Jeigu gydytojas Jūsų būklei gydyti turi skirti benzodiazepino injekciją, tokiu atveju turi praeiti mažiausiai viena valanda po ZYPREXA injekcijos, ir Jūs būsite atidžiai stebimi po to, kai Jums bus suleista benzodiazepino injekcija.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo Parkinsono ligos.

### **ZYPREXA vartojimas su alkoholiu**

Gydydamiesi ZYPREXA 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 ZYPREXA kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

### **ZYPREXA sudėtyje yra laktozės**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **ZYPREXA sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti ZYPREXA**

Kaip tirpinti ir vartoti vaistą, aprašyta šio pakuotės lapelio pabaigoje esančiame skyriuje.

Gydytojas pasakys, kokią ZYPREXA dozę ir kaip ilgai vartoti. Įprastinė pirmosios injekcijos dozė yra 10 mg, bet gali būti ir mažesnė. Galima skirti iki 20 mg per 24 valandas. Vyresniems kaip 65 metų asmenims dozė yra 2,5 mg arba 5 mg.

ZYPREXA išleidžiamas milteliais. Gydytojas ar slaugytojas iš jų paruoš tirpalą. ZYPREXA tirpalas skirtas leisti į raumenis. Reikiamą jo kiekį Jums suleis į raumenis.

### **Jei Jums atrodo, kad suleista per didelė ZYPREXA dozė**

Iš karto suleidus didesnę, negu reikia, ZYPREXA dozę, gali atsirasti tokių simptomų: dažnas širdies plakimas, sujaudinimas arba agresyvumas, kalbos sutrikimas, neįprasti judesiai (ypač veido ar liežuvio) bei sąmonės pritemimas. Kiti simptomai gali būti: 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. Taip atsitikus, pasakykite gydytojui ar slaugytojui.

Paprastai reikia tik kelių ZYPREXA injekcijų. Gydytojas nuspręs, kada Jums jų reikia.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

## **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).

Dažnas ZYPREXA injekcinio tirpalo šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) yra pulso suretėjimas arba padažnėjimas, mieguistumas, kraujospūdžio sumažėjimas, diskomfortas vaisto suleidimo vietoje.

Kai kurie žmonės po injekcijos gali jausti svaigulį ar alpiti (kartu su pulso suretėjimu), ypač atsistoję iš gulimos ar sėdimos padėties. Toks poveikis dažniausiai praeina savaime, bet jeigu nepraeina, apie tai kiek galima greičiau pasakykite gydytojui ar slaugytojai.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių) yra kvėpavimo suretėjimas, širdies ritmo sutrikimas, kuris gali būti sunkus.

Be to, išgėrus ZYPREXA, nustatytas toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Kitas labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) yra kūno masės didėjimas ir prolaktino koncentracijos kraujyje padidėjimas. Gydomo pradžioje kai kurie žmonės gali justį 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.

Kitas 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, 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ZYPREXA tirpalo tinkamumo laikas – 1 val.. Tirpalo negalima užšaldyti.

Tirpalo likučius reikia sunaikinti.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **ZYPREXA miltelių injekciniam tirpalui sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra olanzapinas. Kiekviename flakone yra 10 mg veikliosios medžiagos.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, vyno rūgštis, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

### **ZYPREXA miltelių injekciniam tirpalui išvaizda ir kiekis pakuotėje**

ZYPREXA milteliai yra geltoni. Jie išleidžiami flakonais. Viename ZYPREXA flakone yra 10 mg olanzapino. Gydytojas ar slaugytojas iš jų paruoš tirpalą, kurį Jums suleis.

Tiekiamos ZYPREXA pakuotės, kuriose yra 1 flakonas arba 10 flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Vokietija

### **Gamintojas**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madridas, Ispanija.

### **Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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

-----  
(Skylutės, sveikatos priežiūros darbuotojų instrukcijai nuplėšti)

## INFORMACIJA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

### ZYPREXA tirpinimas ir vartojimas

ZYPREXA miltelius injekciniam tirpalui galima tirpinti tik injekciniame vandenyje.

ZYPREXA miltelių injekciniam tirpalui negalima viename švirkšte maišyti su jokiais rinkoje esančiais vaistiniais preparatais dėl nesuderinamumo. Žiūrėkite pavyzdžius toliau.

Į raumenis leidžiamo olanzapino negalima maišyti viename švirkšte su leidžiamuoju haloperidoliu, nes dėl žemo pH skaidomas olanzapinas.

Į raumenis leidžiamo olanzapino negalima maišyti viename švirkšte ar vartoti kartu su benzodiazepiniais.

### Milteliai injekciniam tirpalui

Tirpindami ZYPREXA miltelius injekciniam tirpalui, laikykitės standartinių aseptikos reikalavimų parenteriniu būdu vartojamiems tirpalams gaminti.

1. Pritraukite 2,1 ml injekcinio vandens į sterilų švirkštą ir suleiskite į ZYPREXA miltelių injekciniam tirpalui flakoną.
2. Flakoną sukiokite, kol turinys visiškai ištirps ir susidarys geltonas tirpalas. Flakone yra 11,0 mg olanzapino, t.y. 5 mg/ml tirpalo. Ištraukus 2 ml tirpalo, 1 mg olanzapino lieka flakone ir švirkšte, todėl suleidžiama 10 mg olanzapino.
3. Lentelėje nurodyti leidžiamo tirpalo tūriai, kuriuose yra įvairios olanzapino dozės.

Dozė (mg)	Leidžiamo tirpalo tūris (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Tirpalą leisti į raumenis. Negalima leisti į veną ar po oda.
5. Švirkštą ir jame likusį tirpalą sunaikinkite laikydamiesi atitinkamų reikalavimų.
6. Paruoštą tirpalą suleisti nedelsiant, ne vėliau kaip po 1 val. Negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti, ar nėra dalelių.