

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Apotex 2,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg olanzapīna (olanzapine).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katrā apvalkotajā tabletē ir 63,17 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OLA" virs „2,5”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns paredzēts šizofrēnijas ārstēšanai.

Olanzapīns ir efektīvs klīniskā stāvokļa uzlabošanās uzturēšanā ilgstošas terapijas laikā pacientiem, kam bijusi atbilde uz sākumterapiju.

Olanzapīns paredzēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir paredzēts recidīvu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie

Šizofrēnija: Ieteicamā olanzapīna sākuma deva ir 10 mg dienā.

Mānijas epizode: Sākuma deva ir 15 mg vienā dienas devā monoterapijā vai 10 mg dienā kombinētas terapijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bipolāru traucējumu recidīvu profilakse: Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā. Pacientiem, kas olanzapīnu saņēmuši mānijas epizodes ārstēšanai, turpiniet terapiju recidīvu profilaksei tādā pašā devā. Ja rodas jauna mānijas, jaukta vai depresijas epizode, olanzapīna lietošana ir jāturpina (pielāgojot devu, kā nepieciešams), izmantojot papildterapiju, lai saskaņā ar klīniskām indikācijām novērstu garastāvokļa simptomus.

Šizofrēnijas, mānijas epizodes ārstēšanas un bipolāru traucējumu recidīvu profilakses laikā dienas devu var turpmāk pielāgot 5 - 20 mg dienas devas robežās, pamatojoties uz individuālo klīnisko stāvokli. Pārsniegt ieteikto sākuma devu ieteicams tikai pēc atbilstošas atkārtotas klīniskas novērtēšanas. Devu drīkst palielināt ne ātrāk kā ik pēc 24 stundām.

Olanzapīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo uzturs neietekmē uzsūkšanos. Pārtraucot

olanzapīna lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski.

Īpašās pacientu grupas

Vecākais gadagājums

Parasti nav indicēta mazākas sākuma devas (5 mg dienā) lietošana, taču tas jāapsver pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem, ja to attaisno klīniskie faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šiem pacientiem jāapsver mazākas sākuma devas (5 mg) lietošana. Vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā (A vai B pakāpes ciroze pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sākuma devai jābūt 5 mg un tā jāpalielina piesardzīgi.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas. Smēķēšana var inducēt olanzapīna metabolismu. Ieteicama klīniskā uzraudzība un, ja nepieciešams, var apsvērt olanzapīna devas palielināšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mazākas sākuma devas nepieciešamība jāapsver pacientiem, kam ir vairāku faktoru kombinācija (sieviešu dzimums, liels vecums, nesmēķēšana), kas var palēnināt metabolismu. Ja šiem pacientiem indicēta devas palielināšana, tā jāveic piesardzīgi.

(Skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav informācijas par drošumu un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots ķermeņa masas pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Pacienti ar zināmu šaura leņķa glaukomas risku.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotisko līdzekļu terapijas laikā pacienta klīniskais stāvoklis var uzlaboties pēc vairākām dienām vai dažām nedēļām. Šajā laikā pacients rūpīgi jānovēro.

Ar demenci saistīta psihoze un/vai uzvedības traucējumi

Olanzapīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, sakarā ar palielināto mirstību un lielāku cerebrovaskulāro traucējumu iespējamību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (6 – 12 nedēļas) gados veciem pacientiem (vidējais vecums 78 gadi) ar demenci un/vai uzvedības traucējumiem nāves gadījumu skaits ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem bija divreiz lielāks nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (attiecīgi 3,5 % un 1,5 %). Palielinātais nāves gadījumu skaits nebija saistīts ar olanzapīna devu (vidējā dienas deva 4,4 mg) vai ārstēšanas ilgumu. Riska faktori, kas var predisponēt šo pacientu grupu palielinātai mirstībai, ir vecums > 65 gadiem, disfāģija, sedācija, nepareizs uzturs, kā arī dehidratācija, plaušu slimības (piem., pneimonija ar aspirāciju vai bez tās) vai vienlaicīga benzodiazepīnu lietošana. Tomēr ar olanzapīnu ārstētu pacientu mirstības gadījumu skaits salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, bija lielāks neatkarīgi no šiem riska faktoriem.

Tajos pašos klīniskajos pētījumos tika ziņots par cerebrovaskulārām blakusparādībām (CVBP, piemēram, insultu, pārejošiem išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem), tostarp letāliem gadījumiem. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem CVBP gadījumu skaits bija trīs reizes lielāks nekā

pacienti, kuri tika ārstēti ar placebo (attiecīgi 1,3 % un 0,4 %). Visiem ar olanzapīnu un placebo ārstētajiem pacientiem, kam radās cerebrovaskulāri traucējumi, iepriekš bija riska faktori. Vecums > 75 gadiem un vaskulāra/jaukta demence tika atzīti par riska faktoriem, kas ārstēšanas ar olanzapīnu laikā var izraisīt CVBP. Olanzapīna iedarbība šajos pētījumos netika noteikta.

Parkinsona slimība

Olanzapīna lietošana dopamīna agonistu izraisītas psihozes ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību nav ieteicama. Klīniskos pētījumos ļoti bieži un biežāk nekā lietojot placebo ziņots par parkinsonisma simptomu un halucināciju pastiprināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), un olanzapīns psihotisko simptomu ārstēšanā nebija efektīvāks par placebo. Šajos pētījumos pacientu stāvoklis vispirms tika stabilizēts ar mazāko efektīvo pretparkinsonisma līdzekļa (dopamīna agonista) devu, un pētījuma laikā pretparkinsonisma līdzekli un tā devu nedrīkstēja mainīt. Olanzapīna lietošanu sāka ar 2,5 mg dienā un titrēja maksimāli līdz 15 mg dienā pēc pētnieka ieskatiem.

Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (ĻNS)

ĻNS ir iespējami dzīvībai bīstams stāvoklis, ko izraisa antipsihotiski līdzekļi. Lietojot olanzapīnu, retos gadījumos arī ziņots par ĻNS rašanos. ĻNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiski traucējumi un veģetatīvās nervu sistēmas labilitātes izpausmes (mainīgs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, pastiprināta svīšana un sirds ritma traucējumi). Citas izpausmes var būt paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam tiek konstatētas ĻNS pazīmes vai simptomi vai neskaitītas cilmes izteikts drudzis bez citām ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī olanzapīna, lietošana.

Hiperglikēmija un diabēts

Retāk ziņots par hiperglikēmiju un/vai jau esoša cukura diabēta paasinājumu, kas reizēm saistīts ar ketoacidozi vai komu, to vidū arī par dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos ziņots par iepriekš bijušu palielinātu ķermeņa masu, kas var būt predisponējošs faktors. Ieteicams atbilstīgs klīniskais monitorings saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī Olanzapine Apotex, jānovēro, vai nerodas hiperglikēmijas pazīmes un simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacientus ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jāuzrauga, vai nepasliktinās glikēmijas kontrole. Regulāri jāpārbauda ķermeņa masa.

Lipīdu izmaiņas

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu, novēroja nevēlamas lipīdu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu Nevēlamās blakusparādības). Lipīdu izmaiņu gadījumā jārikojas atbilstoši klīniskajai ainai, īpaši pacientiem ar dislipidēmiju un cilvēkiem ar dislipidēmijas riska faktoriem. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar jebkuriem antipsihotiskiem līdzekļiem, arī Olanzapine Apotex, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām.

Antiholīnērgiska aktivitāte

Olanzapīnam *in vitro* pierādīta antiholīnērgiska aktivitāte, tomēr klīnisko pētījumu pieredze atklāja retas ar šo darbību saistītas izpausmes. Taču, tā kā klīniskā pieredze par olanzapīna lietošanu pacientiem ar blakusslimībām ir ierobežota, jāievēro piesardzība, ordinējot medikamentu pacientiem ar prostatas hipertrofiju, paralītisku ileusu vai līdzīgām slimībām.

Aknu darbība

Bieži, īpaši ārstēšanas sākumā, konstatēta pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu, alanīna transferāzes (AlAT) un aspartāta transferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās. Jāievēro piesardzība un jānodrošina turpmākie novērojumi pacientiem ar paaugstinātu AlAT un/vai AsAT līmeni, aknu bojājuma pazīmēm un simptomiem, iepriekš bijušām slimībām, kas saistītas ar funkcionāliem aknu traucējumiem, un pacientiem, kas tiek ārstēti ar iespējami hepatotoksiskiem preparātiem. Gadījumos, kad diagnosticēts hepatīts (ieskaitot hepatocelulārus, holestātiskus vai jauktus aknu bojājumus), olanzapīna terapija jāpārtrauc.

Neitropēnija

Jāievēro piesardzība pacientiem ar jebkuras cilmes mazu leukocītu un/vai neitrofilo skaitu, pacientiem, kas saņem zināmas neitropēniju izraisošas zāles, pacientiem ar zāļu izraisītu kaulu smadzeņu funkcijas nomākumu/toksicitāti anamnēzē, pacientiem ar blakusslimību, staru vai ķīmijterapijas izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu un pacientiem ar hipereozinofiliju vai mieloproliferatīvu slimību. Vienlaikus lietojot olanzapīnu un valproātu, bieži ziņots par neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Reti ($\geq 0,01\%$ un $< 0,1\%$) pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

QT intervāls

Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu (salīdzinot ar placebo grupu), reti ($0,1\%$ līdz 1%) tika novērota klīniski nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās (Fridericia QT korekcija $[QTcF] \geq 500$ msec jebkurā laikā no pētījuma sākuma pacientiem ar sākotnējo $QTcF < 500$ msec). Tomēr jāievēro piesardzība, lietojot olanzapīnu kopā ar medikamentiem, kas pagarina QTc intervālu, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem, pacientiem ar iedzimtu gara QT sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju.

Trombembolija

Ļoti reti ($< 0,01\%$) ir ziņots par īslaicīgu saistību starp olanzapīna terapiju un venozo trombemboliju. Nav konstatēta cēloniska saistība starp venozo trombemboliju un olanzapīna terapiju. Tomēr, ņemot vērā to, ka šizofrēnijas pacientiem bieži ir novērojami iegūti venozās trombembolijas riska faktori, ir jāapzina visi iespējamie riska faktori, kas varētu izraisīt venozo trombemboliju (piem., pacienta imobilizācija), un jānodrošina atbilstoša profilakse.

Vispārīgā ietekme uz CNS

Tā kā olanzapīnam ir primāra ietekme uz CNS, jāievēro piesardzība, ja to lieto kombinācijā ar citiem centrālas darbības līdzekļiem un alkoholu. Tā kā olanzapīnam *in vitro* raksturīgs dopamīna antagonisms, tas var darboties pretēji tiešu un netiešu dopamīna agonistu iedarbībai.

Krampji

Olanzapīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai kas pakļauti krampju sliekšni pazeminošu faktoru ietekmei. Pacientiem, kas lieto olanzapīnu, par krampju rašanos ziņots retāk. Lielākai daļai šo pacientu tika ziņots par krampjiem anamnēzē vai krampju riska faktoriem.

Tardīvā diskinēzija

Salīdzinošos pētījumos, kas ilga vienu gadu vai mazāk, olanzapīns statistiski nozīmīgi mazāk izraisīja diskinēzijas, kam nepieciešama ārstēšana. Tomēr tardīvās diskinēzijas risks palielinās ilgstošas terapijas laikā, tādēļ jāapsver devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana, ja pacientam olanzapīna terapijas laikā rodas tardīvās diskinēzijas simptomi. Pēc terapijas pārtraukšanas šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat rasties.

Posturāla hipotensija

Klīniskos pētījumos ar vecāka gadagājuma pacientiem, kas lietoja olanzapīnu, dažkārt tika novērota posturāla hipotensija. Pacientiem pēc 65 gadu vecuma ieteicams regulāri mērīt asinsspiedienu.

Pēkšņa kardiāla nāve

Pēcreģistrācijas ziņojumos par olanzapīnu ziņots par pēkšņas kardiālas nāves gadījumiem pacientiem, kas lietoja olanzapīnu. Retrospektīvā novērojošā kohortu pētījumā iespējamais pēkšņas kardiālas nāves risks pacientiem, kas ārstēti ar olanzapīnu, bija apmēram divas reizes lielāks nekā risks pacientiem, kas nelietoja antipsihotiskas zāles. Pētījumā olanzapīna radītais risks bija līdzīgs apkopotā analīzē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp ķermeņa masas pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Laktoze

Olanzapīne Apotex apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamā olanzapīnu ietekmējošā mijiedarbība

Tā kā olanzapīnu metabolizē CYP1A2, vielas, kas var specifiski inducēt vai inhibēt šo izoenzīmu, var ietekmēt olanzapīna farmakokinētiku.

CYP1A2 indukcija

Olanzapīna metabolismu var inducēt smēķēšana un karbamazepīns, kas var izraisīt olanzapīna koncentrācijas pazemināšanos. Novērota tikai neliela vai mēreni izteikta olanzapīna klīrensa palielināšanās. Klīniskās sekas varētu būt nelielas, taču nepieciešamības gadījumā ieteicama klīniska novērošana un olanzapīna devas palielināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 inhibīcija

Novērots, ka fluvoksamīns – specifisks CYP1A2 inhibitors – stipri kavē olanzapīna metabolismu. Pēc fluvoksamīna lietošanas olanzapīna C_{max} palielinājās vidēji par 54 % nesmēķējošām sievietēm un par 77 % smēķējošiem vīriešiem. Olanzapīna L_{ZL} palielinājās attiecīgi par 52 % un 108 %. Pacientiem, kas lieto fluvoksamīnu vai kādu citu CYP1A2 inhibitoru, piemēram, ciprofloksacīnu, jāapsver mazākas olanzapīna sākuma devas lietošana. Ja tiek sākti ārstēšana ar CYP1A2 inhibitoru, jāapsver olanzapīna devas samazināšanas nepieciešamība.

Samazināta bioloģiskā pieejamība

Aktivētā ogle samazina iekšķīgi lietota olanzapīna bioloģisko pieejamību par 50 – 60 %, un tā jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc olanzapīna lietošanas.

Nav novērots, ka fluoksetīns (CYP2D6 inhibitors), atsevišķas antacīdu (alumīnija, magnija) vai cimetidīna devas nozīmīgi ietekmētu olanzapīna farmakokinētiku.

Olanzapīna spēja ietekmēt citas zāles

Olanzapīns var darboties pretēji tiesās un netiešas darbības dopamīna agonistiem.

Olanzapīns *in vitro* neinhibē galvenos CYP450 izoenzīmus (piemēram, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Tāpēc nav gaidāma īpaša mijiedarbība, kā apstiprināts *in vivo* pētījumos, kur netika novērota šādu aktīvo vielu metabolisma kavēšana: tricikliskie antidepresanti (pārstāv galvenokārt CYP2D6 ceļu), varfarīns (CYP2C9), teofilīns (CYP1A2) un diazepāms (CYP3A4 un 2C19).

Olanzapīnam nav novērota mijiedarbība, lietojot kopā ar litiju vai biperidēnu.

Valproāta plazmas līmeņa terapeitiska kontrole neliecināja, ka pēc vienlaicīgas olanzapīna lietošanas sākšanas valproāta deva būtu jāpielāgo.

Vispārīga ietekme uz CNS

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto alkoholu vai medikamentus, kuri izraisa centrālās nervu sistēmas nomākumu.

Olanzapīnu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību un demenci (skatīt 4.4. apakšpunktu).

QTc intervāls

Jāuzmanās, lietojot olanzapīnu vienlaicīgi ar zālēm, kuras palielina QTc intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu grūtniecēm. Pacientes jābrīdina, ka, olanzapīna terapijas laikā iestājoties grūtniecībai vai plānojot to, tas jāpaziņo ārstam. Tā kā lietošanas pieredze cilvēkiem ir ierobežota, šīs zāles grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais terapijas guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā olanzapīna) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Pētījumā veselām sievietēm zīdīšanas periodā olanzapīns izdalījās mātes pienā. Aprēķināts, ka vidējā līdzsvara koncentrācija (mg/kg) zīdainim bija 1,8 % no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

Fertilitāte

Ietekme uz fertilitāti nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu par prekliniskajiem datiem par drošumu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā olanzapīns var izraisīt miegainību un reiboni, pacientiem jāiesaka uzmanīties, strādājot ar mehānismiem, arī vadot transportlīdzekļus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Pieaugušie

Visbiežāk (≥ 1 % pacientu) novērotās blakusparādības, kas radās olanzapīna lietošanas laikā klīniskos pētījumos, bija miegainība, ķermeņa masas palielināšanās, eozinofilija, paaugstināts prolaktīna, holesterīna, glikozes un triglicerīdu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu), glikozūrija, palielināta apetīte, reibonis, akatīzija, parkinsonisms, leukopēnija, neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu), diskinēzija, ortostatiska hipotensija, antiholīnērgiskas ietekmes, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, augsta gammaglutamiltransferāzes koncentrācija, augsta urīnskābes koncentrācija, augsta kreatīna fosfokināzes koncentrācija un tūska.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā uzskaitītas blakusparādības un laboratoriskie izmeklējumi, kas iegūti no spontānajiem ziņojumiem un klīniskajiem pētījumiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)..

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
	Eozinofilija ¹⁰ Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi				
		Paaugstināta jutība ¹¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Ķermeņa masas pieaugums ¹	Paaugstināts holesterīna līmenis ^{2,3} Paaugstināts glikozes līmenis ⁴ Paaugstināts triglicerīdu līmenis ^{2,5} Glikozūrija Pastiprināta ēstgriba	Diabēta attīstīšanās vai paasinājums, kas dažkārt saistīts ar ketoacidozi vai komu, ieskaitot dažus gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervu sistēmas traucējumi				
Miegainība	Reibonis Akatīzija ⁶ Parkinsonisms ⁶ Diskinēzija ⁶	Krampji, kur lielākajā daļā gadījumu tika ziņots par krampjiem vai krampju riska faktoriem anamnēzē ¹¹ Distonija (tostarp acs ābola neapzinātas kustības) ¹¹ Tardīvā diskinēzija ¹¹ <u>Amnēzija</u> ⁹ Dizartrijs Stostīšanās ¹¹ Nemierīgo kāju sindroms ¹¹	Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7 12}	
Sirds funkcijas traucējumi				
		Bradikardija QT _c intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ventrikulāra tahikardija/fibrilācija, pēkšņa nāve (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Ortostatiska hipotensija ¹⁰			Trombembolija (t.sk. plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze)	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
		Asiņošana no deguna ⁹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	Uzpūsts vēders ⁹ Siekalu hipersekrēcija ¹¹	Pankreatīts ¹¹	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
	Pārejoša, asimptomātiska aknu aminotransferāžu (AlAT, AsAT) līmeņa paaugstināšanās, īpaši ārstēšanas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu)		Hepatīts (t.sk. hepatocelulāri, holestātiski vai jaukti aknu bojājumi) ¹¹	
Ādas un zemādas audu bojājumi				
	Izsitumi	Fotosensitivitātes reakcijas Matu izkrišana		Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹		
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				
				Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
	Erektīlā disfunkcija vīriešiem Samazināta dzimumtieksme vīriešiem un sievietēm	Amenoreja Krūšu palielināšanās Galaktoreja sievietēm Ginekomastija/krūšu palielināšanās	Priapisms ¹²	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
		vīriešiem		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
	Astēnija Nogurums Tūska <u>Drudzis</u> ¹⁰			
Izmeklējumi				
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma glutamiltransferāzes līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis		

¹ Tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās visās sākotnējā ķermeņa masas indeksa (KMI) kategorijās. Pēc īslaicīgas (vidēji 47 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas palielināšanās $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas bija ļoti bieži (22,2 % gadījumu), $\geq 15\%$ no sākotnējās ķermeņa masas – bieži (4,2 % gadījumu) un $\geq 25\%$ - retāk (0,8 % gadījumu). Ļoti bieži pacientiem, kuri preparātu lietoja ilgstoši (vismaz 48 nedēļas), ķermeņa masas palielināšanās bija par $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ un $\geq 25\%$ no sākotnējās ķermeņa masas (attiecīgi 64,4 %, 31,7 % un 12,3 % gadījumu).

² Lipīdu (kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu) līmeņa tukšā dūšā vidējā palielināšanās bija lielāka pacientiem bez lipīdu līmeņa pārmaiņām pētījuma sākumā.

³ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,17$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l). Kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,56$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam (≥ 7 mmol/l). Glikozes līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no sākotnējā lieluma ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) līdz augstam (≥ 7 mmol/l) bija ļoti bieži.

⁵ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,69$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l). Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁶ Klīniskajos pētījumos ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem parkinsonismu un distoniju novēroja skaitliski vairāk gadījumos, taču tas statistiski nozīmīgi neatšķīrās no placebo grupas. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem retāk nekā ar titrētu haloperidola devu ārstētiem pacientiem novēroja parkinsonismu, akatīziju un distoniju. Tā kā nav detalizētas informācijas par akūtiem un tardīgiem ekstrapiramidāliem kustību traucējumiem individuālās pacientu anamnēzēs, pašlaik nav iespējams secināt, ka olanzapīns mazāk izraisa tardīvo diskinēziju un/vai citus tardīvus ekstrapiramidālus sindromus.

⁷ Pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

⁸ Līdz 12 nedēļām ilgos klīniskos pētījumos prolaktīna koncentrācija plazmā pārsniedza normas augšējo robežu apmēram 30 % ar olanzapīnu ārstētu pacientu ar normālu sākotnējo prolaktīna līmeni. Vairumam šo pacientu līmeņa palielināšanās parasti bija neliela un normas augšējo robežu nepārsniedza vairāk nekā divas reizes.

⁹ Nevēlamā blakusparādība identificēta klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē.

¹⁰ Vērtējot pēc klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē, noteiktajām vērtībām.

¹¹ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

¹² Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts atbilstoši 95% ticamības intervāla augšējai robežai, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

Ilgstoša lietošana (vismaz 48 nedēļas)

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas ķermeņa masas, kā arī glikozes, kopējā/ZBL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa palielināšanās izmaiņas. Pieaugušajiem pēc 9 - 12 mēnešu ārstniecības kursa vidējā glikozes līmeņa asinīs palielināšanās kļuva lēnāka pēc aptuveni 4 - 6 mēnešiem.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Klīniskos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci olanzapīna lietošana tika saistīta ar lielāku miršanas gadījumu skaitu un cerebrovaskulārām problēmām salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti bieži (> 10 %) šiem pacientiem saistībā ar olanzapīna lietošanu novērotās blakusparādības bija patoloģiska gaita un krišana. Bieži (1 – 10 %) tika novērota pneimonija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, letarģija, eritēma, redzes halucinācijas un urīna nesaturēšana.

Klīniskos pētījumos pacientiem ar zāļu (dopamīna agonista) izraisītu psihozi Parkinsona slimības gadījumā ļoti bieži, un biežāk nekā lietojot placebo, ziņots par parkinsonisma simptomu pastiprināšanos un halucinācijām.

Vienā klīniskā pētījumā pacientiem ar bipolāru māniju kombinēta valproāta un olanzapīna terapija 4,1 % gadījumu izraisīja neitropēniju. Iespējamais veicinošais faktors varētu būt augsts valproāta līmenis plazmā. Olanzapīns, lietots kopā ar litiju vai valproātu, palielināja trīces, muts sausuma, pastiprinātas ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanās sastopamības biežumu ($\geq 10\%$). Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem. Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divālvārstu, 17,4 % pacientu akūtās ārstēšanas fāzē (līdz 6 nedēļām) ķermeņa masa salīdzinājumā ar sākotnējo palielinājās par $\geq 7\%$. Ilgstoša olanzapīna terapija (līdz 12 mēnešiem) recidīvu profilaksei 39,9 % pacientiem ar bipolāriem traucējumiem bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos par $\geq 7\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai.

Lai arī nav veikti klīniskie pētījumi, lai salīdzinātu pusaudžus un pieaugušos, pētījumos ar pusaudžiem iegūtā informācija tika salīdzināta ar informāciju, kura tika iegūta pētījumos ar pieaugušajiem.

Zemāk esošajā tabulā ir apkopotas blakusparādības par kurām biežāk ziņots saistībā ar pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem), salīdzinot ar pieaugušajiem, kā arī blakusparādības, kuras tika konstatētas tikai īslaicīgos klīniskajos pētījumos ar pusaudžiem. Klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ($\geq 7\%$) ir biežāk novērojama pusaudžiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri preparātu

lietoja līdzīgi ilgi. Ķermeņa masas palielināšanās apjoms un to pusaudžu īpatsvars, kuriem bija klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās, bija lielāks, ja preparāts tika lietots ilgstoši (vismaz 24 nedēļas) (salīdzinājumā ar īslaicīgu lietošanu).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> ķermeņa masas pieaugums ¹³ , paaugstināts triglicerīdu līmenis ¹⁴ , pastiprināta ēstgriba. <i>Bieži:</i> paaugstināts holesterīna līmenis ¹⁵
Nervu sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> sedācija (t.sk. hypersomnia, letarģija, miegainība).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Bieži:</i> sausa mute
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> paaugstināts aknu aminotransferāžu (AlAT/AsAT) līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži:</i> pazemināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināts GGT, paaugstināts prolaktīna līmenis plazmā ¹⁶ .

¹³ Pēc īslaicīgas (vidēji 22 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas pieaugums par $\geq 7\%$ no ķermeņa masas (kg) pētījuma sākumā bija ļoti bieži (40,6 % gadījumu), par $\geq 15\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (7,1 % gadījumu) un par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (2,5 % gadījumu). Lietojot preparātu ilgstoši (vismaz 24 nedēļas), 89,4 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$, 55,3 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 15\%$ un 29,1 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā.

¹⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,016$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l) un triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no normāla pētījuma sākumā ($< 4,39$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l). Ļoti bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Par paaugstinātu prolaktīna līmeni plazmā tika ziņots 47,4 % pusaudžu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Ļoti bieži vērojami simptomi ($> 10\%$ gadījumu) pārdozēšanas gadījumā ir tahikardija, uzbudinājums/agresivitāte, dizartrijs, dažādi ekstrapiramidāli simptomi un pazemināts apziņas līmenis, kas varē no sedācijas līdz komai.

Citas medicīniski nozīmīgas pārdozēšanas sekas ir delīrijs, krampji, koma, iespējams ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, elpošanas nomākums, aspirācija, hipertensija vai hipotensija, sirds aritmijas ($< 2\%$ pārdozēšanas gadījumu) un sirds un plaušu funkcijas pārtraukšana. Akūtas pārdozēšanas gadījumā par letālu iznākumu ziņots pat tikai pēc 450 mg lietošanas, taču ziņots arī

par izdzīvošanu pēc akūtas pārdozēšanas ar aptuveni 2 g lielu iekšķīgi lietotu olanzapīna devu.

Ārstēšana

Olanzapīnam nav specifiska antidota. Nav ieteicams ierosināt vemšanu. Var būt indicētas standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras (t.i., kuņģa skalošana, aktivētās ogles lietošana). Vienlaikus aktivētās ogles lietošana mazina olanzapīna bioloģisko pieejamību pēc perorālas lietošanas par 50 - 60 %.

Ņemot vērā klīnisko ainu, jāsāk simptomātiska ārstēšana un dzīvībai svarīgo orgānu funkcijas kontrole, to vidū hipotensijas un asinsrites kolapsa ārstēšana un elpošanas uzturēšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskus līdzekļus ar beta agonista darbību, jo beta receptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju. Jāveic sirds un asinsvadu sistēmas nepārtraukta novērošana, lai noteiktu iespējamās aritmijas rašanos. Rūpīga medicīniska uzraudzība un novērošana jāturpina līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiķi, diazepīni, oksazepīni, tiazepīni un oksepīni.
ATĶ kods: N05AH03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānijas un garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiska iedarbība uz daudzām receptoru sistēmām.

Pirmsklīniskos pētījumos olanzapīns izrādīja afinitāti ($K_i < 100$ nM) pret serotonīna 5-HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ receptoriem, dopamīna D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ receptoriem, muskarīnjutīgiem holīnerģiskiem M₁-M₅ receptoriem, α_1 adrenoreceptoriem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāts 5HT, dopamīna un holīnerģisks antagonisms atbilstoši zāļu saistībai ar receptoriem. Olanzapīnam *in vitro* bija raksturīga lielāka afinitāte pret serotonīna 5HT₂ receptoriem, salīdzinot ar afinitāti pret dopamīna D₂ receptoriem, kā arī *in vivo* modeļos lielāka 5HT₂ aktivitāte, salīdzinot ar D₂ aktivitāti. Elektrofizioloģiskie pētījumi pierādīja, ka olanzapīns selektīvi mazina mezolimbisko (A10) dopamīnerģisko neironu uzbudināmību, un tam ir neliela ietekme uz striatāliem (A9) mehānismiem, kas saistīti ar kustību funkcijām. Olanzapīns mazināja nosacītu aizsargreakciju (tests, kas liecina par antipsihotisko aktivitāti), lietojot to tādās mazākās devās, kas neizraisa katepsiju – izpausmi, kas liecina par motorām blakusparādībām. Atšķirībā no dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem olanzapīns pastiprina atbildes reakciju “anksiolītiskā” pārbaudē.

Pozitronu plūsmas tomogrāfijas (PPT) pētījumā veseliem brīvprātīgiem cilvēkiem pēc vienreizējas perorālas devas (10 mg) lietošanas tika atklāts, ka olanzapīns vairāk saista 5HT_{2A} receptorus, salīdzinot ar dopamīna D₂ receptoriem. Turklāt vienfotona emisijas datortomogrāfija (*SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography*) pētījumā šizofrēnijas pacientiem tika atklāts, ka pacientiem, kam olanzapīns rada uzlabošanos, bija mazāk izteikta striatālo D₂ receptoru saistīšana, salīdzinot ar dažiem citiem pacientiem, kam uzlabošanos radīja citi antipsihotiskie līdzekļi vai risperidons, taču pacientu grupā, kam uzlabošanos rada klopazīns, rezultāti bija salīdzināmi.

Klīniskā efektivitāte

Divos no diviem ar placebo kontrolētiem pētījumiem un divos no trim ar salīdzināmu medikamentu kontrolētiem pētījumiem, kuros piedalījās vairāk nekā 2900 šizofrēnijas pacientu, kam bija raksturīgi gan “pozitīvi”, gan “negatīvi” simptomi, olanzapīns izraisīja statistiski daudz izteiktāku gan “negatīvo”, gan “pozitīvo” simptomu mazināšanos.

Daudznacionālā, dubultklā, salīdzinošā pētījumā par šizofrēniju, šizoafektīviem un ar tiem saistītiem traucējumiem, kurā piedalījās 1481 pacients ar dažādas pakāpes asociētas depresijas simptomiem (sākumstāvoklī vidēji 16,6 pēc *Montgomery-Asberg* Depresijas vērtējuma skalas), garastāvokļa

pārmaiņu sākotnējo un beigu rezultātu sekundāras analīzes pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos ($p = 0,001$) un olanzapīna $(-6,0)$ pārkumu, salīdzinot ar haloperidolu $(-3,1)$.

Pacientiem ar mānijas vai jauktu bipolāru traucējumu epizodi olanzapīns efektīvāk par placebo un valproātu seminātrija sāli (divalproeksu) mazināja mānijas simptomus 3 nedēļu laikā. Olanzapīnam novēroja arī haloperidola efektivitātei līdzīgus rezultātus pacientu daļas ziņā, kam pēc 6 un 12 nedēļām bija simptomātiska mānijas un depresijas remisija. Papildterapijas pētījumā ar litiju vai valproātu vismaz 2 nedēļas ārstētiem pacientiem 10 mg olanzapīna pievienošana terapijai (kombinēta terapija ar litiju vai valproātu) izraisīja labāku mānijas simptomu mazināšanos pēc 6 nedēļām nekā litija vai valproāta monoterapija.

12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīnu tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai placebo terapijai, olanzapīns statistiski labāk nekā placebo ietekmēja primāros bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumus. Olanzapīns arī statistiski nozīmīgi labāk nekā placebo novērsa gan recidīvu līdz mānijai vai recidīvu līdz depresijai.

Otrā 12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīna un litija kombināciju tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai litija monoterapijai, olanzapīns nebija statistiski pārkāps par litiju ietekmē uz bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumiem (olanzapīns 30,0 %, litijs 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mēnešu vienlaicīgas terapijas pētījumā pacientiem mānijas vai jauktā epizodē, kuru stāvoklis stabilizēts ar olanzapīnu kopā ar garastāvokļa stabilizētāju (litiju vai valproātu), ilgstoša olanzapīna un litija vai valproāta vienlaicīga lietošana nebija statistiski pārkāps par litiju vai valproātu, aizkavējot bipolāru traucējumu recidīvu, kas definēts saskaņā ar sindromiskiem (diagnostiskiem) kritērijiem.

Pediatriskā populācija

Kontrolētās efektivitātes dati par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežoti, tie iegūti īstermiņa pētījumos ārstējot šizofrēniju (6 nedēļas) un ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistīto māniju (3 nedēļas), pētījumā iesaistot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem ķermeņa masas pieaugums bija ievērojami lielāks. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pusaudžiem bija vairāk izmaiņu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un prolaktīna līmenī tukšā dūšā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Nav kontrolētu datu par iedarbības uzturēšanu vai drošumu ilgtermiņā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par drošumu ilgtermiņā ir sākotnēji ierobežota ar datiem, kas iegūti atvērtā tipa, nekontrolētajos pētījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas olanzapīns labi uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 5 - 8 stundu laikā. Uzsūkšanos neietekmē uzturs. Absolūtā perorālā bioloģiskā pieejamība, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, nav noteikta.

Izklīde

Koncentrācijas diapazonā aptuveni 7–1 000 ng/ml ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 93% olanzapīna. Olanzapīns galvenokārt saistās ar albumīniem un skābajiem α_1 glikoproteīniem.

Biotransformācija

Olanzapīns tiek metabolizēts aknās konjugācijas un oksidācijas veidā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir 10-N-glikuronīds, kas nešķērso hematoencefālisko barjeru. Citohromi P450-CYP1A2 un P450-CYP2D6 veicina N-dezmetil- un 2-hidroksimetilmetabolītu veidošanos, kuriem pētījumos ar dzīvniekiem *in vivo* noteikta izteikti mazāka farmakoloģiskā aktivitāte nekā olanzapīnam. Galvenā farmakoloģiskā darbība piemīt sākotnējai zāļu vielai olanzapīnam. Pēc perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem vidējais beigu eliminācijas pusperiods bija atkarīgs no vecuma un dzimuma.

Eliminācija

Veseliem vecāka gadagājuma cilvēkiem (sākot no 65 gadu vecuma), salīdzinot ar jaunākiem cilvēkiem, vidējais eliminācijas pusperiods bija paildzināts (51,8 un 33,8 stundas) un klīrenss bija samazināts (17,5 un 18,2 l/h). Farmakokinētikas pārmaiņas, kādas tika novērotas vecāka gadagājuma pacientiem, bija cita vecuma pacientiem novērotās robežās. 44 šizofrēnijas pacientiem pēc 65 gadu vecuma 5 - 20 mg dienas devas lietošana neizraisīja atšķirīgas blakusparādības.

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, vidējais eliminācijas periods bija nedaudz paildzināts (36,7 un 32,3 stundas) un klīrenss bija samazināts (18,9 un 27,3 l/h). Tomēr olanzapīnam (5 - 20 mg) pierādīts līdzīgs lietošanas drošums kā sievietes kārtas (n=467), tā arī vīriešu kārtas pacientiem (n=869).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) un veseliem cilvēkiem nebija nozīmīgu eliminācijas pusperioda vidējā ilguma (37,7 un 32,4 stundas) vai klīrensa (21,2 un 25,0 l/h) atšķirību. Masu līdzsvara pētījumā noskaidrots, ka apmēram 57 % radioaktīvi iezīmētā olanzapīna izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā.

Aknu darbības traucējumi

Nelielā pētījumā par aknu darbības traucējumu ietekmi uz 6 pacientiem ar klīniski nozīmīgu cirozi (A pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 5] un B pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 1]) atklāts, ka šie traucējumi maz ietekmē 2,5–7,5 mg perorāli lietotās olanzapīna devas farmakokinētiku. Salīdzinājumā ar pacientiem (n = 3), kam nebija aknu darbības traucējumu, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nedaudz paātrināts sistēmiskais klīrenss un sāks eliminācijas pusperiods. Starp pacientiem, kam bija ciroze, smēķētāju bija vairāk (4/6; 67%) nekā starp pacientiem, kam nebija aknu darbības traucējumu (0/3; 0%).

Smēķēšana

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 stundas) un klīrenss bija mazāks (18,6 un 27,7 l/h).

Olanzapīna plazmas klīrenss ir mazāks gados vecākām personām, sievietēm un nesmēķētājiem, attiecīgi salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, vīriešiem un smēķētājiem. Tomēr vecuma, dzimuma un smēķēšanas ietekmes uz olanzapīna klīrensu un eliminācijas pusperiodu nozīmīgums ir niecīgs, salīdzinot ar vispārējām individuālām atšķirībām pacientu vidū.

Pētījumā ar baltās rases pārstāvju, japāņu un ķīniešu izcelsmes indivīdiem olanzapīna farmakokinētikas raksturlielumi neatšķīrās.

Pediatriskā populācija

Pusaudži (vecumā no 13 līdz 17 gadiem): olanzapīna farmakokinētika ir līdzīga pusaudžiem un pieaugušajiem. Klīniskajos pētījumos olanzapīna vidējā iedarbība pusaudžiem bija par apmēram 27 % lielāka. Demogrāfiskās atšķirības starp pusaudžiem un pieaugušajiem ietver mazāku vidējo ķermeņa masu, un pusaudžu vidū bija mazāk smēķētāju. Šie faktori, iespējams, ietekmē lielāko vidējo iedarbību, kura tika novērota pusaudžiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūts (pēc vienreizējas devas) toksiskums

Grauzējiem perorāla toksiskuma izpausmes bija tādas pašas, kādas vērojamas spēcīgu neiroleptisko līdzekļu grupā: hipoaktivitāte, koma, tremors, kloniski krampji, siekalošanās un palēnināta ķermeņa masas palielināšanās. Vidējās letālās devas bija aptuveni 210 mg/kg (pelēm) un 175 mg/kg (žurkām). Suņiem pēc vienreizēju perorālu līdz 100 mg/kg devu lietošanas nāve neiestājās. Klīniskās izpausmes bija sedācija, ataksija, tremors, paātrināta sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, mioze un anoreksija. Pērtiķiem vienreizēju līdz 100 mg/kg devu lietošana izraisīja prostrāciju un lielākas devas – daļēju apziņas zudumu.

Atkārtotu devu toksiskums

Līdz 3 mēnešus ilgos pētījumos ar pelēm un līdz 1 gadu ilgos pētījumos ar žurkām un suņiem galvenās blakusparādības bija CNS nomākums, antiholīnērgiskas izpausmes un perifēriski hematoloģiski traucējumi. Pret CNS nomākumu radās tolerance. Lielu devu lietošana izraisīja samazinātus augšanas rādītājus. Žurkām, atbilstoši palielinātam prolaktīna līmenim, radās pārejošas izpausmes, piemēram, olnīcu un dzemdes masas samazināšanās un morfoloģiskas maksts epitēlija un krūts dziedzeru pārmaiņas.

Hematoloģiskais toksiskums

Ietekme uz hematoloģiskiem raksturlielumiem tika novērota visām sugām, to vidū no devas lieluma atkarīga cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās pelēm un nespecifiska cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās žurkām, tomēr citotoksiska ietekme uz kaulu smadzenēm netika atklāta. Dažiem suņiem, kas tika ārstēti ar 8 vai 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [AUC] bija 12 – 15 reizes lielāka par to, kāda rodas cilvēkam pēc 12 mg devas lietošanas) radās pārejoša neitropēnija, trombocitopēnija vai anēmija. Suņiem ar citopēniju nelabvēlīga ietekme uz cilmēm vai proliferējošām šūnām kaulu smadzenēs neradās.

Toksiska ietekme uz vairošanos

Pētījumos ar dzīvniekiem olanzapīnam nebija teratogēnas iedarbības. Sedācija traucēja žurku tēviņu pārošanos. Riesta cikli tika traucēti, lietojot 1,1 mg/kg (deva, kas 3 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), reprodukcijas rādītāji tika ietekmēti žurkām, lietojot 3 mg/kg (deva, kas 9 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem). To žurku pēcnācējiem, kurām tika dots olanzapīns, konstatēja augļa attīstības aizkavēšanos un pārejošu pēcnācēju aktivitātes samazināšanos.

Mutagēna ietekme

Olanzapīns neradīja mutagēnu vai klastogēnu ietekmi pilna apjoma standarttestos, tajā skaitā arī baktēriju mutācijas testos un zīdītāju testos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogēna ietekme

Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti pētījumos ar žurkām un pelēm, tika secināts, ka olanzapīns nav kancerogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kukurūzas ciete

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Hidroksipropilceluloze

Makrogols 8000

Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blistera plāksnītes kartona kastītēs pa 28 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/635/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10.06.2010

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Apotex 5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg olanzapīna (olanzapine).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katrā apvalkotajā tabletē ir 126,34 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OLA" virs „5”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns paredzēts šizofrēnijas ārstēšanai.

Olanzapīns ir efektīvs klīniskā stāvokļa uzlabošanās uzturēšanā ilgstošas terapijas laikā pacientiem, kam bijusi atbilde uz sākumterapiju.

Olanzapīns paredzēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir paredzēts recidīvu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie

Šizofrēnija: Ieteicamā olanzapīna sākuma deva ir 10 mg dienā.

Mānijas epizode: Sākuma deva ir 15 mg vienā dienas devā monoterapijā vai 10 mg dienā kombinētas terapijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bipolāru traucējumu recidīvu profilakse: Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā. Pacientiem, kas olanzapīnu saņēmuši mānijas epizodes ārstēšanai, turpiniet terapiju recidīvu profilaksei tādā pašā devā. Ja rodas jauna mānijas, jaukta vai depresijas epizode, olanzapīna lietošana ir jāturpina (pielāgojot devu, kā nepieciešams), izmantojot papildterapiju, lai saskaņā ar klīniskām indikācijām novērstu garastāvokļa simptomus.

Šizofrēnijas, mānijas epizodes ārstēšanas un bipolāru traucējumu recidīvu profilakses laikā dienas devu var turpmāk pielāgot 5 - 20 mg dienas devas robežās, pamatojoties uz individuālo klīnisko stāvokli. Pārsniegt ieteikto sākuma devu ieteicams tikai pēc atbilstošas atkārtotas klīniskas novērtēšanas. Devu drīkst palielināt ne ātrāk kā ik pēc 24 stundām.

Olanzapīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo uzturs neietekmē uzsūkšanos. Pārtraucot

olanzapīna lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski.

Īpašās pacientu grupas

Vecākais gadagājums

Parasti nav indicēta mazākas sākuma devas (5 mg dienā) lietošana, taču tas jāapsver pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem, ja to attaisno klīniskie faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šiem pacientiem jāapsver mazākas sākuma devas (5 mg) lietošana. Vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā (A vai B pakāpes ciroze pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sākuma devai jābūt 5 mg un tā jāpalielina piesardzīgi.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas. Smēķēšana var inducēt olanzapīna metabolismu. Ieteicama klīniskā uzraudzība un, ja nepieciešams, var apsvērt olanzapīna devas palielināšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mazākas sākuma devas nepieciešamība jāapsver pacientiem, kam ir vairāku faktoru kombinācija (sieviešu dzimums, liels vecums, nesmēķēšana), kas var palēnināt metabolismu. Ja šiem pacientiem indicēta devas palielināšana, tā jāveic piesardzīgi.

(Skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav informācijas par drošumu un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots ķermeņa masas pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Pacienti ar zināmu šaura leņķa glaukomas risku.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotisko līdzekļu terapijas laikā pacienta klīniskais stāvoklis var uzlaboties pēc vairākām dienām vai dažām nedēļām. Šajā laikā pacients rūpīgi jānovēro.

Ar demenci saistīta psihoze un/vai uzvedības traucējumi

Olanzapīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, sakarā ar palielināto mirstību un lielāku cerebrovaskulāro traucējumu iespējamību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (6 – 12 nedēļas) gados veciem pacientiem (vidējais vecums 78 gadi) ar demenci un/vai uzvedības traucējumiem nāves gadījumu skaits ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem bija divreiz lielāks nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (attiecīgi 3,5 % un 1,5 %). Palielinātais nāves gadījumu skaits nebija saistīts ar olanzapīna devu (vidējā dienas deva 4,4 mg) vai ārstēšanas ilgumu. Riska faktori, kas var predisponēt šo pacientu grupu palielinātai mirstībai, ir vecums > 65 gadiem, disfāģija, sedācija, nepareizs uzturs, kā arī dehidratācija, plaušu slimības (piem., pneimonija ar aspirāciju vai bez tās) vai vienlaicīga benzodiazepīnu lietošana. Tomēr ar olanzapīnu ārstētu pacientu mirstības gadījumu skaits salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, bija lielāks neatkarīgi no šiem riska faktoriem.

Tajos pašos klīniskajos pētījumos tika ziņots par cerebrovaskulārām blakusparādībām (CVBP, piemēram, insultu, pārejošiem išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem), tostarp letāliem gadījumiem. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem CVBP gadījumu skaits bija trīs reizes lielāks nekā

pacienti, kuri tika ārstēti ar placebo (attiecīgi 1,3 % un 0,4 %). Visiem ar olanzapīnu un placebo ārstētajiem pacientiem, kam radās cerebrovaskulāri traucējumi, iepriekš bija riska faktori. Vecums > 75 gadiem un vaskulāra/jaukta demence tika atzīti par riska faktoriem, kas ārstēšanas ar olanzapīnu laikā var izraisīt CVBP. Olanzapīna iedarbība šajos pētījumos netika noteikta.

Parkinsona slimība

Olanzapīna lietošana dopamīna agonistu izraisītas psihozes ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību nav ieteicama. Klīniskos pētījumos ļoti bieži un biežāk nekā lietojot placebo ziņots par parkinsonisma simptomu un halucināciju pastiprināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), un olanzapīns psihotisko simptomu ārstēšanā nebija efektīvāks par placebo. Šajos pētījumos pacientu stāvoklis vispirms tika stabilizēts ar mazāko efektīvo pretparkinsonisma līdzekļa (dopamīna agonista) devu, un pētījuma laikā pretparkinsonisma līdzekli un tā devu nedrīkstēja mainīt. Olanzapīna lietošanu sāka ar 2,5 mg dienā un titrēja maksimāli līdz 15 mg dienā pēc pētnieka ieskatiem.

Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (ĻNS)

ĻNS ir iespējami dzīvībai bīstams stāvoklis, ko izraisa antipsihotiski līdzekļi. Lietojot olanzapīnu, retos gadījumos arī ziņots par ĻNS rašanos. ĻNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiski traucējumi un veģetatīvās nervu sistēmas labilitātes izpausmes (mainīgs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, pastiprināta svīšana un sirds ritma traucējumi). Citas izpausmes var būt paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam tiek konstatētas ĻNS pazīmes vai simptomi vai neskaitītas cilmes izteikts drudzis bez citām ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī olanzapīna, lietošana.

Hiperglikēmija un diabēts

Retāk ziņots par hiperglikēmiju un/vai jau esoša cukura diabēta paasinājumu, kas reizēm saistīts ar ketoacidozi vai komu, to vidū arī par dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos ziņots par iepriekš bijušu palielinātu ķermeņa masu, kas var būt predisponējošs faktors. Ieteicams atbilstīgs klīniskais monitorings saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī Olanzapine Apotex, jānovēro, vai nerodas hiperglikēmijas pazīmes un simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacientus ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jāuzrauga, vai nepasliktinās glikēmijas kontrole. Regulāri jāpārbauda ķermeņa masa.

Lipīdu izmaiņas

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu, novēroja nevēlamas lipīdu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu Nevēlamās blakusparādības). Lipīdu izmaiņu gadījumā jārikojas atbilstoši klīniskajai ainai, īpaši pacientiem ar dislipidēmiju un cilvēkiem ar dislipidēmijas riska faktoriem. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar jebkuriem antipsihotiskiem līdzekļiem, arī Olanzapine Apotex, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām.

Antiholīnērgiska aktivitāte

Olanzapīnam *in vitro* pierādīta antiholīnērgiska aktivitāte, tomēr klīnisko pētījumu pieredze atklāja retas ar šo darbību saistītas izpausmes. Taču, tā kā klīniskā pieredze par olanzapīna lietošanu pacientiem ar blakusslimībām ir ierobežota, jāievēro piesardzība, ordinējot medikamentu pacientiem ar prostatas hipertrofiju, paralītisku ileusu vai līdzīgām slimībām.

Aknu darbība

Bieži, īpaši ārstēšanas sākumā, konstatēta pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu, alanīna transferāzes (AlAT) un aspartāta transferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās. Jāievēro piesardzība un jānodrošina turpmākie novērojumi pacientiem ar paaugstinātu AlAT un/vai AsAT līmeni, aknu bojājuma pazīmēm un simptomiem, iepriekš bijušām slimībām, kas saistītas ar funkcionāliem aknu traucējumiem, un pacientiem, kas tiek ārstēti ar iespējami hepatotoksiskiem preparātiem. Gadījumos, kad diagnosticēts hepatīts (ieskaitot hepatocelulārus, holestātiskus vai jauktus aknu bojājumus), olanzapīna terapija jāpārtrauc.

Neitropēnija

Jāievēro piesardzība pacientiem ar jebkuras cilmes mazu leukocītu un/vai neitrofilo skaitu, pacientiem, kas saņem zināmas neitropēniju izraisošas zāles, pacientiem ar zāļu izraisītu kaulu smadzeņu funkcijas nomākumu/toksicitāti anamnēzē, pacientiem ar blakusslimību, staru vai ķīmijterapijas izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu un pacientiem ar hipereozinofiliju vai mieloproliferatīvu slimību. Vienlaikus lietojot olanzapīnu un valproātu, bieži ziņots par neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Reti ($\geq 0,01\%$ un $< 0,1\%$) pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

QT intervāls

Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu (salīdzinot ar placebo grupu), reti ($0,1\%$ līdz 1%) tika novērota klīniski nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās (Fridericia QT korekcija $[QTcF] \geq 500$ msec jebkurā laikā no pētījuma sākuma pacientiem ar sākotnējo QTcF < 500 msec). Tomēr jāievēro piesardzība, lietojot olanzapīnu kopā ar medikamentiem, kas pagarina QTc intervālu, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem, pacientiem ar iedzimtu gara QT sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju.

Trombembolija

Ļoti reti ($< 0,01\%$) ir ziņots par īslaicīgu saistību starp olanzapīna terapiju un venozo trombemboliju. Nav konstatēta cēloniska saistība starp venozo trombemboliju un olanzapīna terapiju. Tomēr, ņemot vērā to, ka šizofrēnijas pacientiem bieži ir novērojami iegūti venozās trombembolijas riska faktori, ir jāapzina visi iespējamie riska faktori, kas varētu izraisīt venozo trombemboliju (piem., pacienta imobilizācija), un jānodrošina atbilstoša profilakse.

Vispārīgā ietekme uz CNS

Tā kā olanzapīnam ir primāra ietekme uz CNS, jāievēro piesardzība, ja to lieto kombinācijā ar citiem centrālas darbības līdzekļiem un alkoholu. Tā kā olanzapīnam *in vitro* raksturīgs dopamīna antagonisms, tas var darboties pretēji tiešu un netiešu dopamīna agonistu iedarbībai.

Krampji

Olanzapīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai kas pakļauti krampju sliekšni pazeminošu faktoru ietekmei. Pacientiem, kas lieto olanzapīnu, par krampju rašanos ziņots retāk. Lielākai daļai šo pacientu tika ziņots par krampjiem anamnēzē vai krampju riska faktoriem.

Tardīvā diskinēzija

Salīdzinošos pētījumos, kas ilga vienu gadu vai mazāk, olanzapīns statistiski nozīmīgi mazāk izraisīja diskinēzijas, kam nepieciešama ārstēšana. Tomēr tardīvās diskinēzijas risks palielinās ilgstošas terapijas laikā, tādēļ jāapsver devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana, ja pacientam olanzapīna terapijas laikā rodas tardīvās diskinēzijas simptomi. Pēc terapijas pārtraukšanas šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat rasties.

Posturāla hipotensija

Klīniskos pētījumos ar vecāka gadagājuma pacientiem, kas lietoja olanzapīnu, dažkārt tika novērota posturāla hipotensija. Pacientiem pēc 65 gadu vecuma ieteicams regulāri mērīt asinsspiedienu.

Pēkšņa kardiāla nāve

Pēcreģistrācijas ziņojumos par olanzapīnu ziņots par pēkšņas kardiālas nāves gadījumiem pacientiem, kas lietoja olanzapīnu. Retrospektīvā novērojošā kohortu pētījumā iespējamais pēkšņas kardiālas nāves risks pacientiem, kas ārstēti ar olanzapīnu, bija apmēram divas reizes lielāks nekā risks pacientiem, kas nelietoja antipsihotiskas zāles. Pētījumā olanzapīna radītais risks bija līdzīgs apkopotā analīzē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediatrikā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp ķermeņa masas pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Laktoze

Olanzapīne Apotex apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamā olanzapīnu ietekmējošā mijiedarbība

Tā kā olanzapīnu metabolizē CYP1A2, vielas, kas var specifiski inducēt vai inhibēt šo izoenzīmu, var ietekmēt olanzapīna farmakokinētiku.

CYP1A2 indukcija

Olanzapīna metabolismu var inducēt smēķēšana un karbamazepīns, kas var izraisīt olanzapīna koncentrācijas pazemināšanos. Novērota tikai neliela vai mēreni izteikta olanzapīna klīrensa palielināšanās. Klīniskās sekas varētu būt nelielas, taču nepieciešamības gadījumā ieteicama klīniska novērošana un olanzapīna devas palielināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 inhibīcija

Novērots, ka fluvoksamīns – specifisks CYP1A2 inhibitors – stipri kavē olanzapīna metabolismu. Pēc fluvoksamīna lietošanas olanzapīna C_{max} palielinājās vidēji par 54 % nesmēķējošām sievietēm un par 77 % smēķējošiem vīriešiem. Olanzapīna LZL palielinājās attiecīgi par 52 % un 108 %. Pacientiem, kas lieto fluvoksamīnu vai kādu citu CYP1A2 inhibitoru, piemēram, ciprofloksacīnu, jāapsver mazākas olanzapīna sākuma devas lietošana. Ja tiek sākti ārstēšana ar CYP1A2 inhibitoru, jāapsver olanzapīna devas samazināšanas nepieciešamība.

Samazināta bioloģiskā pieejamība

Aktīvētā ogle samazina iekšķīgi lietota olanzapīna bioloģisko pieejamību par 50 – 60 %, un tā jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc olanzapīna lietošanas.

Nav novērots, ka fluoksetīns (CYP2D6 inhibitors), atsevišķas antacīdu (alumīnija, magnija) vai cimetidīna devas nozīmīgi ietekmētu olanzapīna farmakokinētiku.

Olanzapīna spēja ietekmēt citas zāles

Olanzapīns var darboties pretēji tiesās un netiešas darbības dopamīna agonistiem.

Olanzapīns *in vitro* neinhibē galvenos CYP450 izoenzīmus (piemēram, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Tāpēc nav gaidāma īpaša mijiedarbība, kā apstiprināts *in vivo* pētījumos, kur netika novērota šādu aktīvo vielu metabolisma kavēšana: tricikliskie antidepresanti (pārstāv galvenokārt CYP2D6 ceļu), varfarīns (CYP2C9), teofilīns (CYP1A2) un diazepāms (CYP3A4 un 2C19).

Olanzapīnam nav novērota mijiedarbība, lietojot kopā ar litiju vai biperidēnu.

Valproāta plazmas līmeņa terapeitiska kontrole neliecināja, ka pēc vienlaicīgas olanzapīna lietošanas sākšanas valproāta deva būtu jāpielāgo.

Vispārīga ietekme uz CNS

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto alkoholu vai medikamentus, kuri izraisa centrālās nervu sistēmas nomākumu.

Olanzapīnu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību un demenci (skatīt 4.4. apakšpunktu).

QTc intervāls

Jāuzmanās, lietojot olanzapīnu vienlaicīgi ar zālēm, kuras palielina QTc intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu grūtniecēm. Pacientes jābrīdina, ka, olanzapīna terapijas laikā iestājoties grūtniecībai vai plānojot to, tas jāpaziņo ārstam. Tā kā lietošanas pieredze cilvēkiem ir ierobežota, šīs zāles grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais terapijas guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā olanzapīna) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Pētījumā veselām sievietēm zīdīšanas periodā olanzapīns izdalījās mātes pienā. Aprēķināts, ka vidējā līdzsvara koncentrācija (mg/kg) zīdainim bija 1,8 % no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

Fertilitāte

Ietekme uz fertilitāti nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu par prekliniskajiem datiem par drošumu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā olanzapīns var izraisīt miegainību un reiboni, pacientiem jāiesaka uzmanīties, strādājot ar mehānismiem, arī vadot transportlīdzekļus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Pieaugušie

Visbiežāk (≥ 1 % pacientu) novērotās blakusparādības, kas radās olanzapīna lietošanas laikā klīniskos pētījumos, bija miegainība, ķermeņa masas palielināšanās, eozinofīlija, paaugstināts prolaktīna, holesterīna, glikozes un triglicerīdu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu), glikozūrija, palielināta apetīte, reibonis, akatīzija, parkinsonisms, leukopēnija, neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu), diskinēzija, ortostatiska hipotensija, antiholīnērgiskas ietekmes, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, augsta gammaglutamiltransferāzes koncentrācija, augsta urīnskābes koncentrācija, augsta kreatīna fosfokināzes koncentrācija un tūska.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā uzskaitītas blakusparādības un laboratoriskie izmeklējumi, kas iegūti no spontānajiem ziņojumiem un klīniskajiem pētījumiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)..

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
	Eozinofīlija Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi				
		Paaugstināta jutība ¹¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Ķermeņa masas pieaugums ¹	Paaugstināts holesterīna līmenis ^{2,3} Paaugstināts glikozes līmenis ⁴ Paaugstināts triglicerīdu līmenis ^{2,5} Glikozūrija Pastiprināta ēstgriba	Diabēta attīstīšanās vai paasinājums, kas dažkārt saistīts ar ketoacidozi vai komu, ieskaitot dažus gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervu sistēmas traucējumi				
Miegainība	Reibonis Akatīzija ⁶ Parkinsonisms ⁶ Diskinēzija ⁶	Krampji, kur lielākajā daļā gadījumu tika ziņots par krampjiem vai krampju riska faktoriem anamnēzē ¹¹ Distonija (tostarp acs ābola neapzinātas kustības) ¹¹ Tardīvā diskinēzija ¹¹ <u>Amnēzija</u> ⁹ Dizartrijs Stostīšanās ¹¹ Nemierīgo kāju sindroms ¹¹	Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7 12}	
Sirds funkcijas traucējumi				
		Bradikardija QT _c intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ventrikulāra tahikardija/fibrilācija, pēkšņa nāve (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Ortostatiska hipotensija ¹⁰			Trombembolija (t.sk. plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze)	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
		Asiņošana no deguna ⁹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	Uzpūsts vēders ⁹ Siekalu hipersekrēcija ¹¹	Pankreatīts ¹¹	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
	Pārejoša, asimptomātiska aknu aminotransferāžu (AlAT, AsAT) līmeņa paaugstināšanās, īpaši ārstēšanas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu)		Hepatīts (t.sk. hepatocelulāri, holestātiski vai jaukti aknu bojājumi) ¹¹	
Ādas un zemādas audu bojājumi				
	Izsitumi	Fotosensitivitātes reakcijas Matu izkrišana		Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹		
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				
				Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
	Erektīlā disfunkcija vīriešiem Samazināta dzimumtieksme vīriešiem un sievietēm	Amenoreja Krūšu palielināšanās Galaktoreja sievietēm Ginekomastija/krūšu palielināšanās	Priapisms ¹²	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
		vīriešiem		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
	Astēnija Nogurums Tūska <u>Drudzis</u> ¹⁰			
Izmeklējumi				
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma glutamiltransferāzes līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis		

¹ Tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās visās sākotnējā ķermeņa masas indeksa (KMI) kategorijās. Pēc īslaicīgas (vidēji 47 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas palielināšanās $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas bija ļoti bieži (22,2 % gadījumu), $\geq 15\%$ no sākotnējās ķermeņa masas – bieži (4,2 % gadījumu) un $\geq 25\%$ - retāk (0,8 % gadījumu). Ļoti bieži pacientiem, kuri preparātu lietoja ilgstoši (vismaz 48 nedēļas), ķermeņa masas palielināšanās bija par $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ un $\geq 25\%$ no sākotnējās ķermeņa masas (attiecīgi 64,4 %, 31,7 % un 12,3 % gadījumu).

² Lipīdu (kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu) līmeņa tukšā dūšā vidējā palielināšanās bija lielāka pacientiem bez lipīdu līmeņa pārmaiņām pētījuma sākumā.

³ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,17$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l). Kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,56$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam (≥ 7 mmol/l). Glikozes līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no sākotnējā lieluma ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) līdz augstam (≥ 7 mmol/l) bija ļoti bieži.

⁵ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,69$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l). Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁶ Klīniskajos pētījumos ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem parkinsonismu un distoniju novēroja skaitliski vairāk gadījumos, taču tas statistiski nozīmīgi neatšķīrās no placebo grupas. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem retāk nekā ar titrētu haloperidola devu ārstētiem pacientiem novēroja parkinsonismu, akatīziju un distoniju. Tā kā nav detalizētas informācijas par akūtiem un tardīgiem ekstrapiramidāliem kustību traucējumiem individuālās pacientu anamnēzēs, pašlaik nav iespējams secināt, ka olanzapīns mazāk izraisa tardīvo diskinēziju un/vai citus tardīvus ekstrapiramidālus sindromus.

⁷ Pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

⁸ Līdz 12 nedēļām ilgus klīniskos pētījumos prolaktīna koncentrācija plazmā pārsniedza normas augšējo robežu apmēram 30 % ar olanzapīnu ārstētu pacientu ar normālu sākotnējo prolaktīna līmeni. Vairumam šo pacientu līmeņa palielināšanās parasti bija neliela un normas augšējo robežu nepārsniedza vairāk nekā divas reizes.

⁹ Nevēlamā blakusparādība identificēta klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē.

¹⁰ Vērtējot pēc klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē, noteiktajām vērtībām.

¹¹ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

¹² Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts atbilstoši 95% ticamības intervāla augšējai robežai, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

Ilgstoša lietošana (vismaz 48 nedēļas)

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas ķermeņa masas, kā arī glikozes, kopējā/ZBL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa palielināšanās izmaiņas. Pieaugušajiem pēc 9 - 12 mēnešu ārstniecības kursa vidējā glikozes līmeņa asinīs palielināšanās kļuva lēnāka pēc aptuveni 4 - 6 mēnešiem.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Klīniskos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci olanzapīna lietošana tika saistīta ar lielāku miršanas gadījumu skaitu un cerebrovaskulārām problēmām salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti bieži (> 10 %) šiem pacientiem saistībā ar olanzapīna lietošanu novērotās blakusparādības bija patoloģiska gaita un krišana. Bieži (1 – 10 %) tika novērota pneimonija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, letarģija, eritēma, redzes halucinācijas un urīna nesaturēšana.

Klīniskos pētījumos pacientiem ar zāļu (dopamīna agonista) izraisītu psihozi Parkinsona slimības gadījumā ļoti bieži, un biežāk nekā lietojot placebo, ziņots par parkinsonisma simptomu pastiprināšanos un halucinācijām.

Vienā klīniskā pētījumā pacientiem ar bipolāru māniju kombinēta valproāta un olanzapīna terapija 4,1 % gadījumu izraisīja neitropēniju. Iespējamais veicinošais faktors varētu būt augsts valproāta līmenis plazmā. Olanzapīns, lietots kopā ar litiju vai valproātu, palielināja trīces, mutes sausuma, pastiprinātas ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanās sastopamības biežumu ($\geq 10\%$). Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem. Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divālvārstu, 17,4 % pacientu akūtās ārstēšanas fāzē (līdz 6 nedēļām) ķermeņa masa salīdzinājumā ar sākotnējo palielinājās par $\geq 7\%$. Ilgstoša olanzapīna terapija (līdz 12 mēnešiem) recidīvu profilaksei 39,9 % pacientiem ar bipolāriem traucējumiem bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos par $\geq 7\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai.

Lai arī nav veikti klīniskie pētījumi, lai salīdzinātu pusaudžus un pieaugušos, pētījumos ar pusaudžiem iegūtā informācija tika salīdzināta ar informāciju, kura tika iegūta pētījumos ar pieaugušajiem.

Zemāk esošajā tabulā ir apkopotas blakusparādības par kurām biežāk ziņots saistībā ar pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem), salīdzinot ar pieaugušajiem, kā arī blakusparādības, kuras tika konstatētas tikai īslaicīgos klīniskajos pētījumos ar pusaudžiem. Klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ($\geq 7\%$) ir biežāk novērojama pusaudžiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri preparātu

lietoja līdzīgi ilgi. Ķermeņa masas palielināšanās apjoms un to pusaudžu īpatsvars, kuriem bija klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās, bija lielāks, ja preparāts tika lietots ilgstoši (vismaz 24 nedēļas) (salīdzinājumā ar īslaicīgu lietošanu).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> ķermeņa masas pieaugums ¹³ , paaugstināts triglicerīdu līmenis ¹⁴ , pastiprināta ēstgriba. <i>Bieži:</i> paaugstināts holesterīna līmenis ¹⁵
Nervu sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> sedācija (t.sk. hypersomnia, letarģija, miegainība).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Bieži:</i> sausa mute
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> paaugstināts aknu aminotransferāžu (AlAT/AsAT) līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži:</i> pazemināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināts GGT, paaugstināts prolaktīna līmenis plazmā ¹⁶ .

¹³ Pēc īslaicīgas (vidēji 22 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas pieaugums par $\geq 7\%$ no ķermeņa masas (kg) pētījuma sākumā bija ļoti bieži (40,6 % gadījumu), par $\geq 15\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (7,1 % gadījumu) un par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (2,5 % gadījumu). Lietojot preparātu ilgstoši (vismaz 24 nedēļas), 89,4 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$, 55,3 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 15\%$ un 29,1 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā.

¹⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,016$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l) un triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no normāla pētījuma sākumā ($< 4,39$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l). Ļoti bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Par paaugstinātu prolaktīna līmeni plazmā tika ziņots 47,4 % pusaudžu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Ļoti bieži vērojami simptomi ($> 10\%$ gadījumu) pārdozēšanas gadījumā ir tahikardija, uzbudinājums/agresivitāte, dizartrijs, dažādi ekstrapiramidāli simptomi un pazemināts apziņas līmenis, kas varē no sedācijas līdz komai.

Citas medicīniski nozīmīgas pārdozēšanas sekas ir delīrijs, krampji, koma, iespējams ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, elpošanas nomākums, aspirācija, hipertensija vai hipotensija, sirds aritmijas ($< 2\%$ pārdozēšanas gadījumu) un sirds un plaušu funkcijas pārtraukšana. Akūtas pārdozēšanas gadījumā par letālu iznākumu ziņots pat tikai pēc 450 mg lietošanas, taču ziņots arī

par izdzīvošanu pēc akūtas pārdozēšanas ar aptuveni 2 g lielu iekšķīgi lietotu olanzapīna devu.

Ārstēšana

Olanzapīnam nav specifiska antidota. Nav ieteicams ierosināt vemšanu. Var būt indicētas standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras (t.i., kuņģa skalošana, aktivētās ogles lietošana). Vienlaikus aktivētās ogles lietošana mazina olanzapīna bioloģisko pieejamību pēc perorālas lietošanas par 50 - 60 %.

Ņemot vērā klīnisko ainu, jāsaņem simptomātiska ārstēšana un dzīvībai svarīgo orgānu funkcijas kontrole, to vidū hipotensijas un asinsrites kolapsa ārstēšana un elpošanas uzturēšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskus līdzekļus ar beta agonista darbību, jo beta receptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju. Jāveic sirds un asinsvadu sistēmas nepārtraukta novērošana, lai noteiktu iespējamās aritmijas rašanos. Rūpīga medicīniska uzraudzība un novērošana jāturpina līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiķi, diazepīni, oksazepīni, tiazepīni un oksepīni.
ATĶ kods: N05AH03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānijas un garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiska iedarbība uz daudzām receptoru sistēmām.

Pirmsklīniskos pētījumos olanzapīns izrādīja afinitāti ($K_i < 100$ nM) pret serotonīna 5-HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ receptoriem, dopamīna D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ receptoriem, muskarīnjutīgiem holīnerģiskiem M₁-M₅ receptoriem, α_1 adrenoreceptoriem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāts 5HT, dopamīna un holīnerģisks antagonisms atbilstoši zāļu saistībai ar receptoriem. Olanzapīnam *in vitro* bija raksturīga lielāka afinitāte pret serotonīna 5HT₂ receptoriem, salīdzinot ar afinitāti pret dopamīna D₂ receptoriem, kā arī *in vivo* modeļos lielāka 5HT₂ aktivitāte, salīdzinot ar D₂ aktivitāti. Elektrofizioloģiskie pētījumi pierādīja, ka olanzapīns selektīvi mazina mezolimbisko (A10) dopamīnerģisko neironu uzbudināmību, un tam ir neliela ietekme uz striatāliem (A9) mehānismiem, kas saistīti ar kustību funkcijām. Olanzapīns mazināja nosacītu aizsargreakciju (tests, kas liecina par antipsihotisko aktivitāti), lietojot to tādās mazākās devās, kas neizraisa katalepsiju – izpaušmi, kas liecina par motorām blakusparādībām. Atšķirībā no dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem olanzapīns pastiprina atbildes reakciju “anksiolītiskā” pārbaudē.

Pozitronu plūsmas tomogrāfijas (PPT) pētījumā veseliem brīvprātīgiem cilvēkiem pēc vienreizējas perorālas devas (10 mg) lietošanas tika atklāts, ka olanzapīns vairāk saista 5HT_{2A} receptorus, salīdzinot ar dopamīna D₂ receptoriem. Turklāt vienfotona emisijas datortomogrāfija (*SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography*) pētījumā šizofrēnijas pacientiem tika atklāts, ka pacientiem, kam olanzapīns rada uzlabošanos, bija mazāk izteikta striatālo D₂ receptoru saistīšana, salīdzinot ar dažiem citiem pacientiem, kam uzlabošanos radīja citi antipsihotiskie līdzekļi vai risperidons, taču pacientu grupā, kam uzlabošanos rada klopazīns, rezultāti bija salīdzināmi.

Klīniskā efektivitāte

Divos no diviem ar placebo kontrolētiem pētījumiem un divos no trim ar salīdzināmu medikamentu kontrolētiem pētījumiem, kuros piedalījās vairāk nekā 2900 šizofrēnijas pacientu, kam bija raksturīgi gan “pozitīvi”, gan “negatīvi” simptomi, olanzapīns izraisīja statistiski daudz izteiktāku gan “negatīvo”, gan “pozitīvo” simptomu mazināšanos.

Daudznacionālā, dubultklā, salīdzinošā pētījumā par šizofrēniju, šizoafektīviem un ar tiem saistītiem traucējumiem, kurā piedalījās 1481 pacients ar dažādas pakāpes asociētas depresijas simptomiem (sākumstāvoklī vidēji 16,6 pēc *Montgomery-Asberg* Depresijas vērtējuma skalas), garastāvokļa

pārmaiņu sākotnējo un beigu rezultātu sekundāras analīzes pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos ($p = 0,001$) un olanzapīna $(-6,0)$ pārkumu, salīdzinot ar haloperidolu $(-3,1)$.

Pacientiem ar mānijas vai jauktu bipolāru traucējumu epizodi olanzapīns efektīvāk par placebo un valproātu seminātrija sāli (dīvalproeksu) mazināja mānijas simptomus 3 nedēļu laikā. Olanzapīnam novēroja arī haloperidola efektivitātei līdzīgus rezultātus pacientu daļas ziņā, kam pēc 6 un 12 nedēļām bija simptomātiska mānijas un depresijas remisija. Papildterapijas pētījumā ar litiju vai valproātu vismaz 2 nedēļas ārstētiem pacientiem 10 mg olanzapīna pievienošana terapijai (kombinēta terapija ar litiju vai valproātu) izraisīja labāku mānijas simptomu mazināšanos pēc 6 nedēļām nekā litija vai valproāta monoterapija.

12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīnu tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai placebo terapijai, olanzapīns statistiski labāk nekā placebo ietekmēja primāros bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumus. Olanzapīns arī statistiski nozīmīgi labāk nekā placebo novērsa gan recidīvu līdz mānijai vai recidīvu līdz depresijai.

Otrā 12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīna un litija kombināciju tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai litija monoterapijai, olanzapīns nebija statistiski pārkāps par litiju ietekmē uz bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumiem (olanzapīns 30,0 %, litijs 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mēnešu vienlaicīgas terapijas pētījumā pacientiem mānijas vai jauktā epizodē, kuru stāvoklis stabilizēts ar olanzapīnu kopā ar garastāvokļa stabilizētāju (litiju vai valproātu), ilgstoša olanzapīna un litija vai valproāta vienlaicīga lietošana nebija statistiski pārkāps par litiju vai valproātu, aizkavējot bipolāru traucējumu recidīvu, kas definēts saskaņā ar sindromiskiem (diagnostiskiem) kritērijiem.

Pediatriskā populācija

Kontrolētās efektivitātes dati par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežoti, tie iegūti īstermiņa pētījumos ārstējot šizofrēniju (6 nedēļas) un ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistīto māniju (3 nedēļas), pētījumā iesaistot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem ķermeņa masas pieaugums bija ievērojami lielāks. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pusaudžiem bija vairāk izmaiņu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un prolaktīna līmenī tukšā dūšā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Nav kontrolētu datu par iedarbības uzturēšanu vai drošumu ilgtermiņā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par drošumu ilgtermiņā ir sākotnēji ierobežota ar datiem, kas iegūti atvērtā tipa, nekontrolētajos pētījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas olanzapīns labi uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 5 - 8 stundu laikā. Uzsūkšanos neietekmē uzturs. Absolūtā perorālā bioloģiskā pieejamība, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, nav noteikta.

Izklīde

Koncentrācijas diapazonā aptuveni 7–1 000 ng/ml ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 93% olanzapīna. Olanzapīns galvenokārt saistās ar albumīniem un skābajiem α_1 glikoproteīniem.

Biotransformācija

Olanzapīns tiek metabolizēts aknās konjugācijas un oksidācijas veidā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir 10-N-glikuronīds, kas nešķērso hematoencefālisko barjeru. Citohromi P450-CYP1A2 un P450-CYP2D6 veicina N-dezmetil- un 2-hidroksimetilmetabolītu veidošanos, kuriem pētījumos ar dzīvniekiem *in vivo* noteikta izteikti mazāka farmakoloģiskā aktivitāte nekā olanzapīnam. Galvenā farmakoloģiskā darbība piemīt sākotnējai zāļu vielai olanzapīnam. Pēc perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem vidējais beigu eliminācijas pusperiods bija atkarīgs no vecuma un dzimuma.

Eliminācija

Veseliem vecāka gadagājuma cilvēkiem (sākot no 65 gadu vecuma), salīdzinot ar jaunākiem cilvēkiem, vidējais eliminācijas pusperiods bija paildzināts (51,8 un 33,8 stundas) un klīrenss bija samazināts (17,5 un 18,2 l/h). Farmakokinētikas pārmaiņas, kādas tika novērotas vecāka gadagājuma pacientiem, bija cita vecuma pacientiem novērotās robežās. 44 šizofrēnijas pacientiem pēc 65 gadu vecuma 5 - 20 mg dienas devas lietošana neizraisīja atšķirīgas blakusparādības.

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, vidējais eliminācijas periods bija nedaudz paildzināts (36,7 un 32,3 stundas) un klīrenss bija samazināts (18,9 un 27,3 l/h). Tomēr olanzapīnam (5 - 20 mg) pierādīta līdzīgs lietošanas drošums kā sievietes kārtas (n=467), tā arī vīriešu kārtas pacientiem (n=869).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) un veseliem cilvēkiem nebija nozīmīgu eliminācijas pusperioda vidējā ilguma (37,7 un 32,4 stundas) vai klīrensa (21,2 un 25,0 l/h) atšķirību. Masu līdzsvara pētījumā noskaidrots, ka apmēram 57 % radioaktīvi iezīmētā olanzapīna izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā.

Aknu darbības traucējumi

Nelielā pētījumā par aknu darbības traucējumu ietekmi uz 6 pacientiem ar klīniski nozīmīgu cirozi (A pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 5] un B pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 1]) atklāts, ka šie traucējumi maz ietekmē 2,5–7,5 mg perorāli lietotās olanzapīna devas farmakokinētiku. Salīdzinājumā ar pacientiem (n = 3), kam nebija aknu darbības traucējumu, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nedaudz paātrināts sistēmiskais klīrenss un īsāks eliminācijas pusperiods. Starp pacientiem, kam bija ciroze, smēķētāju bija vairāk (4/6; 67%) nekā starp pacientiem, kam nebija aknu darbības traucējumu (0/3; 0%).

Smēķēšana

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 stundas) un klīrenss bija mazāks (18,6 un 27,7 l/h).

Olanzapīna plazmas klīrenss ir mazāks gados vecākām personām, sievietēm un nesmēķētājiem, attiecīgi salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, vīriešiem un smēķētājiem. Tomēr vecuma, dzimuma un smēķēšanas ietekmes uz olanzapīna klīrensu un eliminācijas pusperiodu nozīmīgums ir niecīgs, salīdzinot ar vispārējām individuālām atšķirībām pacientu vidū.

Pētījumā ar baltās rases pārstāvju, japāņu un ķīniešu izcelsmes indivīdiem olanzapīna farmakokinētikas raksturlielumi neatšķīrās.

Pediatriskā populācija

Pusaudži (vecumā no 13 līdz 17 gadiem): olanzapīna farmakokinētika ir līdzīga pusaudžiem un pieaugušajiem. Klīniskajos pētījumos olanzapīna vidējā iedarbība pusaudžiem bija par apmēram 27 % lielāka. Demogrāfiskās atšķirības starp pusaudžiem un pieaugušajiem ietver mazāku vidējo ķermeņa masu, un pusaudžu vidū bija mazāk smēķētāju. Šie faktori, iespējams, ietekmē lielāko vidējo iedarbību, kura tika novērota pusaudžiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūts (pēc vienreizējas devas) toksiskums

Grauzējiem perorāla toksiskuma izpausmes bija tādas pašas, kādas vērojamas spēcīgu neiroleptisko līdzekļu grupā: hipoaktivitāte, koma, tremors, kloniski krampji, siekalošanās un palēnināta ķermeņa masas palielināšanās. Vidējās letālās devas bija aptuveni 210 mg/kg (pelēm) un 175 mg/kg (žurkām). Suņiem pēc vienreizēju perorālu līdz 100 mg/kg devu lietošanas nāve neiestājās. Klīniskās izpausmes bija sedācija, ataksija, tremors, paātrināta sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, mioze un anoreksija. Pērtiķiem vienreizēju līdz 100 mg/kg devu lietošana izraisīja prostrāciju un lielākas devas – daļēju apziņas zudumu.

Atkārtotu devu toksiskums

Līdz 3 mēnešus ilgos pētījumos ar pelēm un līdz 1 gadu ilgos pētījumos ar žurkām un suņiem galvenās

blakusparādības bija CNS nomākums, antiholīnērgiskas izpausmes un perifēriski hematoloģiski traucējumi. Pret CNS nomākumu radās tolerance. Lielu devu lietošana izraisīja samazinātus augšanas rādītājus. Žurkām, atbilstoši palielinātam prolaktīna līmenim, radās pārejošas izpausmes, piemēram, olnīcu un dzemdes masas samazināšanās un morfoloģiskas maksts epitēlija un krūts dziedera pārmaiņas.

Hematoloģiskais toksiskums

Ietekme uz hematoloģiskiem raksturlielumiem tika novērota visām sugām, to vidū no devas lieluma atkarīga cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās pelēm un nespecifiska cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās žurkām, tomēr citotoksiska ietekme uz kaulu smadzenēm netika atklāta. Dažiem suņiem, kas tika ārstēti ar 8 vai 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [AUC] bija 12 – 15 reizes lielāka par to, kāda rodas cilvēkam pēc 12 mg devas lietošanas) radās pārejoša neitropēnija, trombocitopēnija vai anēmija. Suņiem ar citopēniju nelabvēlīga ietekme uz cilmes vai proliferējošām šūnām kaulu smadzenēs neradās.

Toksiska ietekme uz vairošanos

Pētījumos ar dzīvniekiem olanzapīnam nebija teratogēnas iedarbības. Sedācija traucēja žurku tēviņu pārošanos. Riesta cikli tika traucēti, lietojot 1,1 mg/kg (deva, kas 3 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), reprodukcijas rādītāji tika ietekmēti žurkām, lietojot 3 mg/kg (deva, kas 9 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem). To žurku pēcnācējiem, kurām tika dots olanzapīns, konstatēja augļa attīstības aizkavēšanos un pārejošu pēcnācēju aktivitātes samazināšanos.

Mutagēna ietekme

Olanzapīns neradīja mutagēnu vai klastogēnu ietekmi pilna apjoma standarttestos, tajā skaitā arī baktēriju mutācijas testos un zīdītāju testos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogēna ietekme

Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti pētījumos ar žurkām un pelēm, tika secināts, ka olanzapīns nav kancerogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kukurūzas ciete

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Hidroksipropilceluloze

Makrogols 8000

Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blistera plāksnītes kartona kastītēs pa 28, 56 un 98 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10.06.2010

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Apotex 7,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 7,5 mg olanzapīna (olanzapine).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katrā apvalkotajā tabletē ir 189,50 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OLA" virs „7.5”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns paredzēts šizofrēnijas ārstēšanai.

Olanzapīns ir efektīvs klīniskā stāvokļa uzlabošanās uzturēšanā ilgstošas terapijas laikā pacientiem, kam bijusi atbilde uz sākumterapiju.

Olanzapīns paredzēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir paredzēts recidīvu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie

Šizofrēnija: Ieteicamā olanzapīna sākuma deva ir 10 mg dienā.

Mānijas epizode: Sākuma deva ir 15 mg vienā dienas devā monoterapijā vai 10 mg dienā kombinētas terapijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bipolāru traucējumu recidīvu profilakse: Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā. Pacientiem, kas olanzapīnu saņēmuši mānijas epizodes ārstēšanai, turpiniet terapiju recidīvu profilaksei tādā pašā devā. Ja rodas jauna mānijas, jaukta vai depresijas epizode, olanzapīna lietošana ir jāturpina (pielāgojot devu, kā nepieciešams), izmantojot papildterapiju, lai saskaņā ar klīniskām indikācijām novērstu garastāvokļa simptomus.

Šizofrēnijas, mānijas epizodes ārstēšanas un bipolāru traucējumu recidīvu profilakses laikā dienas devu var turpmāk pielāgot 5 - 20 mg dienas devas robežās, pamatojoties uz individuālo klīnisko stāvokli. Pārsniegt ieteikto sākuma devu ieteicams tikai pēc atbilstošas atkārtotas klīniskas novērtēšanas. Devu drīkst palielināt ne ātrāk kā ik pēc 24 stundām.

Olanzapīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo uzturs neietekmē uzsūkšanos. Pārtraucot

olanzapīna lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski.

Īpašās pacientu grupas

Vecākais gadagājums

Parasti nav indicēta mazākas sākuma devas (5 mg dienā) lietošana, taču tas jāapsver pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem, ja to attaisno klīniskie faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šiem pacientiem jāapsver mazākas sākuma devas (5 mg) lietošana. Vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā (A vai B pakāpes ciroze pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sākuma devai jābūt 5 mg un tā jāpalielina piesardzīgi.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas. Smēķēšana var inducēt olanzapīna metabolismu. Ieteicama klīniskā uzraudzība un, ja nepieciešams, var apsvērt olanzapīna devas palielināšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mazākas sākuma devas nepieciešamība jāapsver pacientiem, kam ir vairāku faktoru kombinācija (sieviešu dzimums, liels vecums, nesmēķēšana), kas var palēnināt metabolismu. Ja šiem pacientiem indicēta devas palielināšana, tā jāveic piesardzīgi.

(Skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav informācijas par drošumu un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots ķermeņa masas pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Pacienti ar zināmu šaura leņķa glaukomas risku.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotisko līdzekļu terapijas laikā pacienta klīniskais stāvoklis var uzlaboties pēc vairākām dienām vai dažām nedēļām. Šajā laikā pacients rūpīgi jānovēro.

Ar demenci saistīta psihoze un/vai uzvedības traucējumi

Olanzapīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, sakarā ar palielināto mirstību un lielāku cerebrovaskulāro traucējumu iespējamību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (6 – 12 nedēļas) gados veciem pacientiem (vidējais vecums 78 gadi) ar demenci un/vai uzvedības traucējumiem nāves gadījumu skaits ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem bija divreiz lielāks nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (attiecīgi 3,5 % un 1,5 %). Palielinātais nāves gadījumu skaits nebija saistīts ar olanzapīna devu (vidējā dienas deva 4,4 mg) vai ārstēšanas ilgumu. Riska faktori, kas var predisponēt šo pacientu grupu palielinātai mirstībai, ir vecums > 65 gadiem, disfāģija, sedācija, nepareizs uzturs, kā arī dehidratācija, plaušu slimības (piem., pneimonija ar aspirāciju vai bez tās) vai vienlaicīga benzodiazepīnu lietošana. Tomēr ar olanzapīnu ārstētu pacientu mirstības gadījumu skaits salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, bija lielāks neatkarīgi no šiem riska faktoriem.

Tajos pašos klīniskajos pētījumos tika ziņots par cerebrovaskulārām blakusparādībām (CVBP, piemēram, insultu, pārejošiem išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem), tostarp letāliem gadījumiem. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem CVBP gadījumu skaits bija trīs reizes lielāks nekā

pacienti, kuri tika ārstēti ar placebo (attiecīgi 1,3 % un 0,4 %). Visiem ar olanzapīnu un placebo ārstētajiem pacientiem, kam radās cerebrovaskulāri traucējumi, iepriekš bija riska faktori. Vecums > 75 gadiem un vaskulāra/jaukta demence tika atzīti par riska faktoriem, kas ārstēšanas ar olanzapīnu laikā var izraisīt CVBP. Olanzapīna iedarbība šajos pētījumos netika noteikta.

Parkinsona slimība

Olanzapīna lietošana dopamīna agonistu izraisītas psihozes ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību nav ieteicama. Klīniskos pētījumos ļoti bieži un biežāk nekā lietojot placebo ziņots par parkinsonisma simptomu un halucināciju pastiprināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), un olanzapīns psihotisko simptomu ārstēšanā nebija efektīvāks par placebo. Šajos pētījumos pacientu stāvoklis vispirms tika stabilizēts ar mazāko efektīvo pretparkinsonisma līdzekli (dopamīna agonista) devu, un pētījuma laikā pretparkinsonisma līdzekli un tā devu nedrīkstēja mainīt. Olanzapīna lietošanu sāka ar 2,5 mg dienā un titrēja maksimāli līdz 15 mg dienā pēc pētnieka ieskatiem.

Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (ĻNS)

ĻNS ir iespējami dzīvībai bīstams stāvoklis, ko izraisa antipsihotiski līdzekļi. Lietojot olanzapīnu, retos gadījumos arī ziņots par ĻNS rašanos. ĻNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiski traucējumi un veģetatīvās nervu sistēmas labilitātes izpausmes (mainīgs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, pastiprināta svīšana un sirds ritma traucējumi). Citas izpausmes var būt paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam tiek konstatētas ĻNS pazīmes vai simptomi vai neskaitītas cilmes izteikts drudzis bez citām ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī olanzapīna, lietošana.

Hiperglikēmija un diabēts

Retāk ziņots par hiperglikēmiju un/vai jau esoša cukura diabēta paasinājumu, kas reizēm saistīts ar ketoacidozi vai komu, to vidū arī par dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos ziņots par iepriekš bijušu palielinātu ķermeņa masu, kas var būt predisponējošs faktors. Ieteicams atbilstīgs klīniskais monitorings saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī Olanzapine Apotex, jānovēro, vai nerodas hiperglikēmijas pazīmes un simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacientus ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jāuzrauga, vai nepasliktinās glikēmijas kontrole. Regulāri jāpārbauda ķermeņa masa.

Lipīdu izmaiņas

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu, novēroja nevēlamas lipīdu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu Nevēlamās blakusparādības). Lipīdu izmaiņu gadījumā jārikojas atbilstoši klīniskajai ainai, īpaši pacientiem ar dislipidēmiju un cilvēkiem ar dislipidēmijas riska faktoriem. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar jebkuriem antipsihotiskiem līdzekļiem, arī Olanzapine Apotex, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām.

Antiholīnērgiska aktivitāte

Olanzapīnam *in vitro* pierādīta antiholīnērgiska aktivitāte, tomēr klīnisko pētījumu pieredze atklāja retas ar šo darbību saistītas izpausmes. Taču, tā kā klīniskā pieredze par olanzapīna lietošanu pacientiem ar blakusslimībām ir ierobežota, jāievēro piesardzība, ordinējot medikamentu pacientiem ar prostatas hipertrofiju, paralītisku ileusu vai līdzīgām slimībām.

Aknu darbība

Bieži, īpaši ārstēšanas sākumā, konstatēta pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu, alanīna transferāzes (AlAT) un aspartāta transferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās. Jāievēro piesardzība un jānodrošina turpmākie novērojumi pacientiem ar paaugstinātu AlAT un/vai AsAT līmeni, aknu bojājuma pazīmēm un simptomiem, iepriekš bijušām slimībām, kas saistītas ar funkcionāliem aknu traucējumiem, un pacientiem, kas tiek ārstēti ar iespējami hepatotoksiskiem preparātiem. Gadījumos, kad diagnosticēts hepatīts (ieskaitot hepatocelulārus, holestātiskus vai jauktus aknu bojājumus), olanzapīna terapija jāpārtrauc.

Neitropēnija

Jāievēro piesardzība pacientiem ar jebkuras cilmes mazu leukocītu un/vai neitrofilo skaitu, pacientiem, kas saņem zināmas neitropēniju izraisošas zāles, pacientiem ar zāļu izraisītu kaulu smadzeņu funkcijas nomākumu/toksicitāti anamnēzē, pacientiem ar blakusslimību, staru vai ķīmijterapijas izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu un pacientiem ar hipereozinofiliju vai mieloproliferatīvu slimību. Vienlaikus lietojot olanzapīnu un valproātu, bieži ziņots par neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Reti ($\geq 0,01\%$ un $< 0,1\%$) pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

QT intervāls

Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu (salīdzinot ar placebo grupu), reti ($0,1\%$ līdz 1%) tika novērota klīniski nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās (Fridericia QT korekcija $[QTcF] \geq 500$ msec jebkurā laikā no pētījuma sākuma pacientiem ar sākotnējo QTcF < 500 msec). Tomēr jāievēro piesardzība, lietojot olanzapīnu kopā ar medikamentiem, kas pagarina QTc intervālu, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem, pacientiem ar iedzimtu gara QT sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju.

Trombembolija

Ļoti reti ($< 0,01\%$) ir ziņots par īslaicīgu saistību starp olanzapīna terapiju un venozo trombemboliju. Nav konstatēta cēloniska saistība starp venozo trombemboliju un olanzapīna terapiju. Tomēr, ņemot vērā to, ka šizofrēnijas pacientiem bieži ir novērojami iegūti venozās trombembolijas riska faktori, ir jāapzina visi iespējamie riska faktori, kas varētu izraisīt venozo trombemboliju (piem., pacienta imobilizācija), un jānodrošina atbilstoša profilakse.

Vispārīgā ietekme uz CNS

Tā kā olanzapīnam ir primāra ietekme uz CNS, jāievēro piesardzība, ja to lieto kombinācijā ar citiem centrālas darbības līdzekļiem un alkoholu. Tā kā olanzapīnam *in vitro* raksturīgs dopamīna antagonisms, tas var darboties pretēji tiešu un netiešu dopamīna agonistu iedarbībai.

Krampji

Olanzapīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai kas pakļauti krampju sliekšni pazeminošu faktoru ietekmei. Pacientiem, kas lieto olanzapīnu, par krampju rašanos ziņots retāk. Lielākai daļai šo pacientu tika ziņots par krampjiem anamnēzē vai krampju riska faktoriem.

Tardīvā diskinēzija

Salīdzinošos pētījumos, kas ilga vienu gadu vai mazāk, olanzapīns statistiski nozīmīgi mazāk izraisīja diskinēzijas, kam nepieciešama ārstēšana. Tomēr tardīvās diskinēzijas risks palielinās ilgstošas terapijas laikā, tādēļ jāapsver devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana, ja pacientam olanzapīna terapijas laikā rodas tardīvās diskinēzijas simptomi. Pēc terapijas pārtraukšanas šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat rasties.

Posturāla hipotensija

Klīniskos pētījumos ar vecāka gadagājuma pacientiem, kas lietoja olanzapīnu, dažkārt tika novērota posturāla hipotensija. Pacientiem pēc 65 gadu vecuma ieteicams regulāri mērīt asinsspiedienu.

Pēkšņa kardiāla nāve

Pēcreģistrācijas ziņojumos par olanzapīnu ziņots par pēkšņas kardiālas nāves gadījumiem pacientiem, kas lietoja olanzapīnu. Retrospektīvā novērojošā kohortu pētījumā iespējamais pēkšņas kardiālas nāves risks pacientiem, kas ārstēti ar olanzapīnu, bija apmēram divas reizes lielāks nekā risks pacientiem, kas nelietoja antipsihotiskas zāles. Pētījumā olanzapīna radītais risks bija līdzīgs apkopotā analīzē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp ķermeņa masas pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Laktoze

Olanzapīne Apotex apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamā olanzapīnu ietekmējošā mijiedarbība

Tā kā olanzapīnu metabolizē CYP1A2, vielas, kas var specifiski inducēt vai inhibēt šo izoenzīmu, var ietekmēt olanzapīna farmakokinētiku.

CYP1A2 indukcija

Olanzapīna metabolismu var inducēt smēķēšana un karbamazepīns, kas var izraisīt olanzapīna koncentrācijas pazemināšanos. Novērota tikai neliela vai mēreni izteikta olanzapīna klīrensa palielināšanās. Klīniskās sekas varētu būt nelielas, taču nepieciešamības gadījumā ieteicama klīniska novērošana un olanzapīna devas palielināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 inhibīcija

Novērots, ka fluvoksamīns – specifisks CYP1A2 inhibitors – stipri kavē olanzapīna metabolismu. Pēc fluvoksamīna lietošanas olanzapīna C_{max} palielinājās vidēji par 54 % nesmēķējošām sievietēm un par 77 % smēķējošiem vīriešiem. Olanzapīna LZL palielinājās attiecīgi par 52 % un 108 %. Pacientiem, kas lieto fluvoksamīnu vai kādu citu CYP1A2 inhibitoru, piemēram, ciprofloksacīnu, jāapsver mazākas olanzapīna sākuma devas lietošana. Ja tiek sākti ārstēšana ar CYP1A2 inhibitoru, jāapsver olanzapīna devas samazināšanas nepieciešamība.

Samazināta bioloģiskā pieejamība

Aktivētā ogle samazina iekšķīgi lietota olanzapīna bioloģisko pieejamību par 50 – 60 %, un tā jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc olanzapīna lietošanas.

Nav novērots, ka fluoksetīns (CYP2D6 inhibitors), atsevišķas antacīdu (alumīnija, magnija) vai cimetidīna devas nozīmīgi ietekmētu olanzapīna farmakokinētiku.

Olanzapīna spēja ietekmēt citas zāles

Olanzapīns var darboties pretēji tiesās un netiešas darbības dopamīna agonistiem.

Olanzapīns *in vitro* neinhibē galvenos CYP450 izoenzīmus (piemēram, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Tāpēc nav gaidāma īpaša mijiedarbība, kā apstiprināts *in vivo* pētījumos, kur netika novērota šādu aktīvo vielu metabolisma kavēšana: tricikliskie antidepresanti (pārstāv galvenokārt CYP2D6 ceļu), varfarīns (CYP2C9), teofilīns (CYP1A2) un diazepāms (CYP3A4 un 2C19).

Olanzapīnam nav novērota mijiedarbība, lietojot kopā ar litiju vai biperidēnu.

Valproāta plazmas līmeņa terapeitiska kontrole neliecināja, ka pēc vienlaicīgas olanzapīna lietošanas sākšanas valproāta deva būtu jāpielāgo.

Vispārīga ietekme uz CNS

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto alkoholu vai medikamentus, kuri izraisa centrālās nervu sistēmas nomākumu.

Olanzapīnu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību un demenci (skatīt 4.4. apakšpunktu).

QTc intervāls

Jāuzmanās, lietojot olanzapīnu vienlaicīgi ar zālēm, kuras palielina QTc intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu grūtniecēm. Pacientes jābrīdina, ka, olanzapīna terapijas laikā iestājoties grūtniecībai vai plānojot to, tas jāpaziņo ārstam. Tā kā lietošanas pieredze cilvēkiem ir ierobežota, šīs zāles grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais terapijas guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā olanzapīna) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Pētījumā veselām sievietēm zīdīšanas periodā olanzapīns izdalījās mātes pienā. Aprēķināts, ka vidējā līdzsvara koncentrācija (mg/kg) zīdainim bija 1,8 % no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

Fertilitāte

Ietekme uz fertilitāti nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu par prekliniskajiem datiem par drošumu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā olanzapīns var izraisīt miegainību un reiboni, pacientiem jāiesaka uzmanīties, strādājot ar mehānismiem, arī vadot transportlīdzekļus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Pieaugušie

Visbiežāk (≥ 1 % pacientu) novērotās blakusparādības, kas radās olanzapīna lietošanas laikā klīniskos pētījumos, bija miegainība, ķermeņa masas palielināšanās, eozinofilija, paaugstināts prolaktīna, holesterīna, glikozes un triglicerīdu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu), glikozūrija, palielināta apetīte, reibonis, akatīzija, parkinsonisms, leukopēnija, neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu), diskinēzija, ortostatiska hipotensija, antiholīnērgiskas ietekmes, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, augsta gammaglutamiltransferāzes koncentrācija, augsta urīnskābes koncentrācija, augsta kreatīna fosfokināzes koncentrācija un tūska.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā uzskaitītas blakusparādības un laboratoriskie izmeklējumi, kas iegūti no spontānajiem ziņojumiem un klīniskajiem pētījumiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)..

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
	Eozinofilija ¹⁰ Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi				
		Paaugstināta jutība ¹¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Ķermeņa masas pieaugums ¹	Paaugstināts holesterīna līmenis ^{2,3} Paaugstināts glikozes līmenis ⁴ Paaugstināts triglicerīdu līmenis ^{2,5} Glikozūrija Pastiprināta ēstgriba	Diabēta attīstīšanās vai paasinājums, kas dažkārt saistīts ar ketoacidozi vai komu, ieskaitot dažus gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervu sistēmas traucējumi				
Miegainība	Reibonis Akatīzija ⁶ Parkinsonisms ⁶ Diskinēzija ⁶	Krampji, kur lielākajā daļā gadījumu tika ziņots par krampjiem vai krampju riska faktoriem anamnēzē ¹¹ Distonija (tostarp acs ābola neapzinātas kustības) ¹¹ Tardīvā diskinēzija ¹¹ <u>Amnēzija</u> ⁹ Dizartrijs Stostīšanās ¹¹ Nemierīgo kāju sindroms ¹¹	Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7 12}	
Sirds funkcijas traucējumi				
		Bradikardija QT _c intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ventrikulāra tahikardija/fibrilācija, pēkšņa nāve (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Ortostatiska hipotensija ¹⁰			Trombembolija (t.sk. plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze)	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
		Asiņošana no deguna ⁹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	Uzpūsts vēders ⁹ Siekalu hipersekrēcija ¹¹	Pankreatīts ¹¹	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
	Pārejoša, asimptomātiska aknu aminotransferāžu (AlAT, AsAT) līmeņa paaugstināšanās, īpaši ārstēšanas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu)		Hepatīts (t.sk. hepatocelulāri, holestātiski vai jaukti aknu bojājumi) ¹¹	
Ādas un zemādas audu bojājumi				
	Izsitumi	Fotosensitivitātes reakcijas Matu izkrišana		Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹		
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				
				Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
	Erektīlā disfunkcija vīriešiem Samazināta dzimumtieksme vīriešiem un sievietēm	Amenoreja Krūšu palielināšanās Galaktoreja sievietēm Ginekomastija/krūšu palielināšanās	Priapisms ¹²	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
		vīriešiem		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
	Astēnija Nogurums Tūska <u>Drudzis</u> ¹⁰			
Izmeklējumi				
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma glutamiltransferāzes līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis		

¹ Tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās visās sākotnējā ķermeņa masas indeksa (KMI) kategorijās. Pēc īslaicīgas (vidēji 47 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas palielināšanās $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas bija ļoti bieži (22,2 % gadījumu), $\geq 15\%$ no sākotnējās ķermeņa masas – bieži (4,2 % gadījumu) un $\geq 25\%$ - retāk (0,8 % gadījumu). Ļoti bieži pacientiem, kuri preparātu lietoja ilgstoši (vismaz 48 nedēļas), ķermeņa masas palielināšanās bija par $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ un $\geq 25\%$ no sākotnējās ķermeņa masas (attiecīgi 64,4 %, 31,7 % un 12,3 % gadījumu).

² Lipīdu (kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu) līmeņa tukšā dūšā vidējā palielināšanās bija lielāka pacientiem bez lipīdu līmeņa pārmaiņām pētījuma sākumā.

³ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,17$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l). Kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,56$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam (≥ 7 mmol/l). Glikozes līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no sākotnējā lieluma ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) līdz augstam (≥ 7 mmol/l) bija ļoti bieži.

⁵ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,69$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l). Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁶ Klīniskajos pētījumos ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem parkinsonismu un distoniju novēroja skaitliski vairāk gadījumos, taču tas statistiski nozīmīgi neatšķīrās no placebo grupas. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem retāk nekā ar titrētu haloperidola devu ārstētiem pacientiem novēroja parkinsonismu, akatīziju un distoniju. Tā kā nav detalizētas informācijas par akūtiem un tardīgiem ekstrapiramidāliem kustību traucējumiem individuālās pacientu anamnēzēs, pašlaik nav iespējams secināt, ka olanzapīns mazāk izraisa tardīvo diskinēziju un/vai citus tardīvus ekstrapiramidālus sindromus.

⁷ Pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

⁸ Līdz 12 nedēļām ilgus klīniskos pētījumos prolaktīna koncentrācija plazmā pārsniedza normas augšējo robežu apmēram 30 % ar olanzapīnu ārstētu pacientu ar normālu sākotnējo prolaktīna līmeni. Vairumam šo pacientu līmeņa palielināšanās parasti bija neliela un normas augšējo robežu nepārsniedza vairāk nekā divas reizes.

⁹ Nevēlamā blakusparādība identificēta klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē.

¹⁰ Vērtējot pēc klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē, noteiktajām vērtībām.

¹¹ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

¹² Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts atbilstoši 95% ticamības intervāla augšējai robežai, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

Ilgstoša lietošana (vismaz 48 nedēļas)

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas ķermeņa masas, kā arī glikozes, kopējā/ZBL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa palielināšanās izmaiņas. Pieaugušajiem pēc 9 - 12 mēnešu ārstniecības kursa vidējā glikozes līmeņa asinīs palielināšanās kļuva lēnāka pēc aptuveni 4 - 6 mēnešiem.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Klīniskos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci olanzapīna lietošana tika saistīta ar lielāku miršanas gadījumu skaitu un cerebrovaskulārām problēmām salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti bieži (> 10 %) šiem pacientiem saistībā ar olanzapīna lietošanu novērotās blakusparādības bija patoloģiska gaita un krišana. Bieži (1 – 10 %) tika novērota pneimonija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, letarģija, eritēma, redzes halucinācijas un urīna nesaturēšana.

Klīniskos pētījumos pacientiem ar zāļu (dopamīna agonista) izraisītu psihozi Parkinsona slimības gadījumā ļoti bieži, un biežāk nekā lietojot placebo, ziņots par parkinsonisma simptomu pastiprināšanos un halucinācijām.

Vienā klīniskā pētījumā pacientiem ar bipolāru māniju kombinēta valproāta un olanzapīna terapija 4,1 % gadījumu izraisīja neitropēniju. Iespējamais veicinošais faktors varētu būt augsts valproāta līmenis plazmā. Olanzapīns, lietots kopā ar litiju vai valproātu, palielināja trīces, muts sausuma, pastiprinātas ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanās sastopamības biežumu ($\geq 10\%$). Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem. Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divālvārstu, 17,4 % pacientu akūtās ārstēšanas fāzē (līdz 6 nedēļām) ķermeņa masa salīdzinājumā ar sākotnējo palielinājās par $\geq 7\%$. Ilgstoša olanzapīna terapija (līdz 12 mēnešiem) recidīvu profilaksei 39,9 % pacientiem ar bipolāriem traucējumiem bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos par $\geq 7\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo.

Pediatrikā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai.

Lai arī nav veikti klīniskie pētījumi, lai salīdzinātu pusaudžus un pieaugušos, pētījumos ar pusaudžiem iegūtā informācija tika salīdzināta ar informāciju, kura tika iegūta pētījumos ar pieaugušajiem.

Zemāk esošajā tabulā ir apkopotas blakusparādības par kurām biežāk ziņots saistībā ar pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem), salīdzinot ar pieaugušajiem, kā arī blakusparādības, kuras tika konstatētas tikai īslaicīgos klīniskajos pētījumos ar pusaudžiem. Klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ($\geq 7\%$) ir biežāk novērojama pusaudžiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri preparātu

lietoja līdzīgi ilgi. Ķermeņa masas palielināšanās apjoms un to pusaudžu īpatsvars, kuriem bija klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās, bija lielāks, ja preparāts tika lietots ilgstoši (vismaz 24 nedēļas) (salīdzinājumā ar īslaicīgu lietošanu).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> ķermeņa masas pieaugums ¹³ , paaugstināts triglicerīdu līmenis ¹⁴ , pastiprināta ēstgriba. <i>Bieži:</i> paaugstināts holesterīna līmenis ¹⁵
Nervu sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> sedācija (t.sk. hypersomnia, letarģija, miegainība).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Bieži:</i> sausa mute
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> paaugstināts aknu aminotransferāžu (AlAT/AsAT) līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži:</i> pazemināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināts GGT, paaugstināts prolaktīna līmenis plazmā ¹⁶ .

¹³ Pēc īslaicīgas (vidēji 22 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas pieaugums par $\geq 7\%$ no ķermeņa masas (kg) pētījuma sākumā bija ļoti bieži (40,6 % gadījumu), par $\geq 15\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (7,1 % gadījumu) un par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (2,5 % gadījumu). Lietojot preparātu ilgstoši (vismaz 24 nedēļas), 89,4 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$, 55,3 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 15\%$ un 29,1 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā.

¹⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,016$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l) un triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no normāla pētījuma sākumā ($< 4,39$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l). Ļoti bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Par paaugstinātu prolaktīna līmeni plazmā tika ziņots 47,4 % pusaudžu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Ļoti bieži vērojami simptomi ($> 10\%$ gadījumu) pārdozēšanas gadījumā ir tahikardija, uzbudinājums/agresivitāte, dizartrijs, dažādi ekstrapiramidāli simptomi un pazemināts apziņas līmenis, kas varē no sedācijas līdz komai.

Citas medicīniski nozīmīgas pārdozēšanas sekas ir delīrijs, krampji, koma, iespējams ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, elpošanas nomākums, aspirācija, hipertensija vai hipotensija, sirds aritmijas ($< 2\%$ pārdozēšanas gadījumu) un sirds un plaušu funkcijas pārtraukšana. Akūtas pārdozēšanas gadījumā par letālu iznākumu ziņots pat tikai pēc 450 mg lietošanas, taču ziņots arī

par izdzīvošanu pēc akūtas pārdozēšanas ar aptuveni 2 g lielu iekšķīgi lietotu olanzapīna devu.

Ārstēšana

Olanzapīnam nav specifiska antidota. Nav ieteicams ierosināt vemšanu. Var būt indicētas standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras (t.i., kuņģa skalošana, aktivētās ogles lietošana). Vienlaikus aktivētās ogles lietošana mazina olanzapīna bioloģisko pieejamību pēc perorālas lietošanas par 50 - 60 %.

Ņemot vērā klīnisko ainu, jāsāk simptomātiska ārstēšana un dzīvībai svarīgo orgānu funkcijas kontrole, to vidū hipotensijas un asinsrites kolapsa ārstēšana un elpošanas uzturēšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskus līdzekļus ar beta agonista darbību, jo beta receptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju. Jāveic sirds un asinsvadu sistēmas nepārtraukta novērošana, lai noteiktu iespējamās aritmijas rašanos. Rūpīga medicīniska uzraudzība un novērošana jāturpina līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiķi, diazepīni, oksazepīni, tiazepīni un oksepīni.
ATĶ kods: N05AH03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānijas un garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiska iedarbība uz daudzām receptoru sistēmām.

Pirmsklīniskos pētījumos olanzapīns izrādīja afinitāti ($K_i < 100$ nM) pret serotonīna 5-HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ receptoriem, dopamīna D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ receptoriem, muskarīnjutīgiem holīnerģiskiem M₁-M₅ receptoriem, α_1 adrenoreceptoriem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāts 5HT, dopamīna un holīnerģisks antagonisms atbilstoši zāļu saistībai ar receptoriem. Olanzapīnam *in vitro* bija raksturīga lielāka afinitāte pret serotonīna 5HT₂ receptoriem, salīdzinot ar afinitāti pret dopamīna D₂ receptoriem, kā arī *in vivo* modeļos lielāka 5HT₂ aktivitāte, salīdzinot ar D₂ aktivitāti. Elektrofizioloģiskie pētījumi pierādīja, ka olanzapīns selektīvi mazina mezolimbisko (A10) dopamīnerģisko neironu uzbudināmību, un tam ir neliela ietekme uz striatāliem (A9) mehānismiem, kas saistīti ar kustību funkcijām. Olanzapīns mazināja nosacītu aizsargreakciju (tests, kas liecina par antipsihotisko aktivitāti), lietojot to tādās mazākās devās, kas neizraisa katalepsiju – izpaušmi, kas liecina par motorām blakusparādībām. Atšķirībā no dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem olanzapīns pastiprina atbildes reakciju “anksiolītiskā” pārbaudē.

Pozitronu plūsmas tomogrāfijas (PPT) pētījumā veseliem brīvprātīgiem cilvēkiem pēc vienreizējas perorālas devas (10 mg) lietošanas tika atklāts, ka olanzapīns vairāk saista 5HT_{2A} receptorus, salīdzinot ar dopamīna D₂ receptoriem. Turklāt vienfotona emisijas datortomogrāfija (*SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography*) pētījumā šizofrēnijas pacientiem tika atklāts, ka pacientiem, kam olanzapīns rada uzlabošanos, bija mazāk izteikta striatālo D₂ receptoru saistīšana, salīdzinot ar dažiem citiem pacientiem, kam uzlabošanos radīja citi antipsihotiskie līdzekļi vai risperidons, taču pacientu grupā, kam uzlabošanos rada klopazīns, rezultāti bija salīdzināmi.

Klīniskā efektivitāte

Divos no diviem ar placebo kontrolētiem pētījumiem un divos no trim ar salīdzināmu medikamentu kontrolētiem pētījumiem, kuros piedalījās vairāk nekā 2900 šizofrēnijas pacientu, kam bija raksturīgi gan “pozitīvi”, gan “negatīvi” simptomi, olanzapīns izraisīja statistiski daudz izteiktāku gan “negatīvo”, gan “pozitīvo” simptomu mazināšanos.

Daudznacionālā, dubultaklā, salīdzinošā pētījumā par šizofrēniju, šizoafektīviem un ar tiem saistītiem traucējumiem, kurā piedalījās 1481 pacients ar dažādas pakāpes asociētas depresijas simptomiem (sākumstāvoklī vidēji 16,6 pēc *Montgomery-Asberg* Depresijas vērtējuma skalas), garastāvokļa

pārmaiņu sākotnējo un beigu rezultātu sekundāras analīzes pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos ($p = 0,001$) un olanzapīna $(-6,0)$ pārkumu, salīdzinot ar haloperidolu $(-3,1)$.

Pacientiem ar mānijas vai jauktu bipolāru traucējumu epizodi olanzapīns efektīvāk par placebo un valproātu seminātrija sāli (dīvalproeksu) mazināja mānijas simptomus 3 nedēļu laikā. Olanzapīnam novēroja arī haloperidola efektivitātei līdzīgus rezultātus pacientu daļas ziņā, kam pēc 6 un 12 nedēļām bija simptomātiska mānijas un depresijas remisija. Papildterapijas pētījumā ar litiju vai valproātu vismaz 2 nedēļas ārstētiem pacientiem 10 mg olanzapīna pievienošana terapijai (kombinēta terapija ar litiju vai valproātu) izraisīja labāku mānijas simptomu mazināšanos pēc 6 nedēļām nekā litija vai valproāta monoterapija.

12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīnu tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai placebo terapijai, olanzapīns statistiski labāk nekā placebo ietekmēja primāros bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumus. Olanzapīns arī statistiski nozīmīgi labāk nekā placebo novērsa gan recidīvu līdz mānijai vai recidīvu līdz depresijai.

Otrā 12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīna un litija kombināciju tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai litija monoterapijai, olanzapīns nebija statistiski pārkāps par litiju ietekmē uz bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumiem (olanzapīns 30,0 %, litijs 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mēnešu vienlaicīgas terapijas pētījumā pacientiem mānijas vai jauktā epizodē, kuru stāvoklis stabilizēts ar olanzapīnu kopā ar garastāvokļa stabilizētāju (litiju vai valproātu), ilgstoša olanzapīna un litija vai valproāta vienlaicīga lietošana nebija statistiski pārkāps par litiju vai valproātu, aizkavējot bipolāru traucējumu recidīvu, kas definēts saskaņā ar sindromiskiem (diagnostiskiem) kritērijiem.

Pediatriskā populācija

Kontrolētās efektivitātes dati par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežoti, tie iegūti īstermiņa pētījumos ārstējot šizofrēniju (6 nedēļas) un ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistīto māniju (3 nedēļas), pētījumā iesaistot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem ķermeņa masas pieaugums bija ievērojami lielāks. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pusaudžiem bija vairāk izmaiņu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un prolaktīna līmenī tukšā dūšā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Nav kontrolētu datu par iedarbības uzturēšanu vai drošumu ilgtermiņā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par drošumu ilgtermiņā ir sākotnēji ierobežota ar datiem, kas iegūti atvērtā tipa, nekontrolētajos pētījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas olanzapīns labi uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 5 - 8 stundu laikā. Uzsūkšanos neietekmē uzturs. Absolūtā perorālā bioloģiskā pieejamība, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, nav noteikta.

Izklīde

Koncentrācijas diapazonā aptuveni 7–1 000 ng/ml ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 93% olanzapīna. Olanzapīns galvenokārt saistās ar albumīniem un skābajiem α_1 glikoproteīniem.

Biotransformācija

Olanzapīns tiek metabolizēts aknās konjugācijas un oksidācijas veidā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir 10-N-glikuronīds, kas nešķērso hematoencefālisko barjeru. Citohromi P450-CYP1A2 un P450-CYP2D6 veicina N-dezmetil- un 2-hidroksimetilmetabolītu veidošanos, kuriem pētījumos ar dzīvniekiem *in vivo* noteikta izteikti mazāka farmakoloģiskā aktivitāte nekā olanzapīnam. Galvenā farmakoloģiskā darbība piemīt sākotnējai zāļu vielai olanzapīnam. Pēc perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem vidējais beigu eliminācijas pusperiods bija atkarīgs no vecuma un dzimuma.

Eliminācija

Veseliem vecāka gadagājuma cilvēkiem (sākot no 65 gadu vecuma), salīdzinot ar jaunākiem cilvēkiem, vidējais eliminācijas pusperiods bija paildzināts (51,8 un 33,8 stundas) un klīrenss bija samazināts (17,5 un 18,2 l/h). Farmakokinētikas pārmaiņas, kādas tika novērotas vecāka gadagājuma pacientiem, bija cita vecuma pacientiem novērotās robežās. 44 šizofrēnijas pacientiem pēc 65 gadu vecuma 5 - 20 mg dienas devas lietošana neizraisīja atšķirīgas blakusparādības.

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, vidējais eliminācijas periods bija nedaudz paildzināts (36,7 un 32,3 stundas) un klīrenss bija samazināts (18,9 un 27,3 l/h). Tomēr olanzapīnam (5 - 20 mg) pierādīta līdzīgs lietošanas drošums kā sievietes kārtas (n=467), tā arī vīriešu kārtas pacientiem (n=869).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) un veseliem cilvēkiem nebija nozīmīgu eliminācijas pusperioda vidējā ilguma (37,7 un 32,4 stundas) vai klīrensa (21,2 un 25,0 l/h) atšķirību. Masu līdzsvara pētījumā noskaidrots, ka apmēram 57 % radioaktīvi iezīmētā olanzapīna izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā.

Aknu darbības traucējumi

Nelielā pētījumā par aknu darbības traucējumu ietekmi uz 6 pacientiem ar klīniski nozīmīgu cirozi (A pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 5] un B pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 1]) atklāts, ka šie traucējumi maz ietekmē 2,5–7,5 mg perorāli lietotas olanzapīna devas farmakokinētiku. Salīdzinājumā ar pacientiem (n = 3), kam nebija aknu darbības traucējumu, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nedaudz paātrināts sistēmiskais klīrenss un īsāks eliminācijas pusperiods. Starp pacientiem, kam bija ciroze, smēķētāju bija vairāk (4/6; 67%) nekā starp pacientiem, kam nebija aknu darbības traucējumu (0/3; 0%).

Smēķēšana

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 stundas) un klīrenss bija mazāks (18,6 un 27,7 l/h).

Olanzapīna plazmas klīrenss ir mazāks gados vecākām personām, sievietēm un nesmēķētājiem, attiecīgi salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, vīriešiem un smēķētājiem. Tomēr vecuma, dzimuma un smēķēšanas ietekmes uz olanzapīna klīrensu un eliminācijas pusperiodu nozīmīgums ir niecīgs, salīdzinot ar vispārējām individuālām atšķirībām pacientu vidū.

Pētījumā ar baltās rases pārstāvju, japāņu un ķīniešu izcelsmes indivīdiem olanzapīna farmakokinētikas raksturlielumi neatšķīrās.

Pediatriskā populācija

Pusaudži (vecumā no 13 līdz 17 gadiem): olanzapīna farmakokinētika ir līdzīga pusaudžiem un pieaugušajiem. Klīniskajos pētījumos olanzapīna vidējā iedarbība pusaudžiem bija par apmēram 27 % lielāka. Demogrāfiskās atšķirības starp pusaudžiem un pieaugušajiem ietver mazāku vidējo ķermeņa masu, un pusaudžu vidū bija mazāk smēķētāju. Šie faktori, iespējams, ietekmē lielāko vidējo iedarbību, kura tika novērota pusaudžiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūts (pēc vienreizējas devas) toksiskums

Grauzējiem perorāla toksiskuma izpausmes bija tādas pašas, kādas vērojamas spēcīgu neiroleptisko līdzekļu grupā: hipoaktivitāte, koma, tremors, kloniski krampji, siekalošanās un palēnināta ķermeņa masas palielināšanās. Vidējās letālās devas bija aptuveni 210 mg/kg (pelēm) un 175 mg/kg (žurkām). Suņiem pēc vienreizēju perorālu līdz 100 mg/kg devu lietošanas nāve neiestājās. Klīniskās izpausmes bija sedācija, ataksija, tremors, paātrināta sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, mioze un anoreksija. Pērtiķiem vienreizēju līdz 100 mg/kg devu lietošana izraisīja prostrāciju un lielākas devas – daļēju apziņas zudumu.

Atkārtotu devu toksiskums

Līdz 3 mēnešus ilgos pētījumos ar pelēm un līdz 1 gadu ilgos pētījumos ar žurkām un suņiem galvenās

blakusparādības bija CNS nomākums, antiholīnērgiskas izpausmes un perifēriski hematoloģiski traucējumi. Pret CNS nomākumu radās tolerance. Lielu devu lietošana izraisīja samazinātus augšanas rādītājus. Žurkām, atbilstoši palielinātam prolaktīna līmenim, radās pārejošas izpausmes, piemēram, olnīcu un dzemdes masas samazināšanās un morfoloģiskas maksts epitēlija un krūts dziedzeru pārmaiņas.

Hematoloģiskais toksiskums

Ietekme uz hematoloģiskiem raksturlielumiem tika novērota visām sugām, to vidū no devas lieluma atkarīga cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās pelēm un nespecifiska cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās žurkām, tomēr citotoksiska ietekme uz kaulu smadzenēm netika atklāta. Dažiem suņiem, kas tika ārstēti ar 8 vai 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [AUC] bija 12 – 15 reizes lielāka par to, kāda rodas cilvēkam pēc 12 mg devas lietošanas) radās pārejoša neitropēnija, trombocitopēnija vai anēmija. Suņiem ar citopēniju nelabvēlīga ietekme uz cilmes vai proliferējošām šūnām kaulu smadzenēs neradās.

Toksiska ietekme uz vairošanos

Pētījumos ar dzīvniekiem olanzapīnam nebija teratogēnas iedarbības. Sedācija traucēja žurku tēviņu pārošanos. Riesta cikli tika traucēti, lietojot 1,1 mg/kg (deva, kas 3 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), reprodukcijas rādītāji tika ietekmēti žurkām, lietojot 3 mg/kg (deva, kas 9 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem). To žurku pēcnācējiem, kurām tika dots olanzapīns, konstatēja augļa attīstības aizkavēšanos un pārejošu pēcnācēju aktivitātes samazināšanos.

Mutagēna ietekme

Olanzapīns neradīja mutagēnu vai klastogēnu ietekmi pilna apjoma standarttestos, tajā skaitā arī baktēriju mutācijas testos un zīdītāju testos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogēna ietekme

Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti pētījumos ar žurkām un pelēm, tika secināts, ka olanzapīns nav kancerogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kukurūzas ciete

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Hidroksipropilceluloze

Makrogols 8000

Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blistera plāksnītes kartona kastītēs pa 28 un 56 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/635/004-005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10.06.2010

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Apotex 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg olanzapīna (olanzapine).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katrā apvalkotajā tabletē ir 252,70 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas, apaļas, abpusēji izliktas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OLA" virs „10”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns paredzēts šizofrēnijas ārstēšanai.

Olanzapīns ir efektīvs klīniskā stāvokļa uzlabošanās uzturēšanā ilgstošas terapijas laikā pacientiem, kam bijusi atbilde uz sākumterapiju.

Olanzapīns paredzēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir paredzēts recidīvu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie

Šizofrēnija: Ieteicamā olanzapīna sākuma deva ir 10 mg dienā.

Mānijas epizode: Sākuma deva ir 15 mg vienā dienas devā monoterapijā vai 10 mg dienā kombinētas terapijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bipolāru traucējumu recidīvu profilakse: Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā. Pacientiem, kas olanzapīnu saņēmuši mānijas epizodes ārstēšanai, turpiniet terapiju recidīvu profilaksei tādā pašā devā. Ja rodas jauna mānijas, jaukta vai depresijas epizode, olanzapīna lietošana ir jāturpina (pielāgojot devu, kā nepieciešams), izmantojot papildterapiju, lai saskaņā ar klīniskām indikācijām novērstu garastāvokļa simptomus.

Šizofrēnijas, mānijas epizodes ārstēšanas un bipolāru traucējumu recidīvu profilakses laikā dienas devu var turpmāk pielāgot 5 - 20 mg dienas devas robežās, pamatojoties uz individuālo klīnisko stāvokli. Pārsniegt ieteikto sākuma devu ieteicams tikai pēc atbilstošas atkārtotas klīniskas novērtēšanas. Devu drīkst palielināt ne ātrāk kā ik pēc 24 stundām.

Olanzapīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo uzturs neietekmē uzsūkšanos. Pārtraucot olanzapīna lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski.

Īpašās pacientu grupas

Vecākais gadagājums

Parasti nav indicēta mazākas sākuma devas (5 mg dienā) lietošana, taču tas jāapsver pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem, ja to attaisno klīniskie faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šiem pacientiem jāapsver mazākas sākuma devas (5 mg) lietošana. Vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā (A vai B pakāpes ciroze pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sākuma devai jābūt 5 mg un tā jāpalielina piesardzīgi.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas. Smēķēšana var inducēt olanzapīna metabolismu. Ieteicama klīniskā uzraudzība un, ja nepieciešams, var apsvērt olanzapīna devas palielināšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mazākas sākuma devas nepieciešamība jāapsver pacientiem, kam ir vairāku faktoru kombinācija (sieviešu dzimums, liels vecums, nesmēķēšana), kas var palēnināt metabolismu.

Ja šiem pacientiem indicēta devas palielināšana, tā jāveic piesardzīgi.

(Skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav informācijas par drošumu un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots ķermeņa masas pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Pacienti ar zināmu šaura leņķa glaukomas risku.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotisko līdzekļu terapijas laikā pacienta klīniskais stāvoklis var uzlaboties pēc vairākām dienām vai dažām nedēļām. Šajā laikā pacients rūpīgi jānovēro.

Ar demenci saistīta psihoze un/vai uzvedības traucējumi

Olanzapīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, sakarā ar palielināto mirstību un lielāku cerebrovaskulāro traucējumu iespējamību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (6 – 12 nedēļas) gados veciem pacientiem (vidējais vecums 78 gadi) ar demenci un/vai uzvedības traucējumiem nāves gadījumu skaits ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem bija divreiz lielāks nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (attiecīgi 3,5 % un 1,5 %). Palielinātais nāves gadījumu skaits nebija saistīts ar olanzapīna devu (vidējā dienas deva 4,4 mg) vai ārstēšanas ilgumu. Riska faktori, kas var predisponēt šo pacientu grupu palielinātai mirstībai, ir vecums > 65 gadiem, disfāģija, sedācija, nepareizs uzturs, kā arī dehidratācija, plaušu slimības (piem., pneimonija ar aspirāciju vai bez tās) vai vienlaicīga benzodiazepīnu lietošana. Tomēr ar olanzapīnu ārstētu pacientu miršanas gadījumu skaits salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, bija lielāks neatkarīgi no šiem riska faktoriem.

Tajos pašos klīniskajos pētījumos tika ziņots par cerebrovaskulārām blakusparādībām (CVBP, piemēram, insultu, pārejošiem išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem), tostarp letāliem gadījumiem. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem CVBP gadījumu skaits bija trīs reizes lielāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (attiecīgi 1,3 % un 0,4 %). Visiem ar olanzapīnu un placebo

ārstētajiem pacientiem, kam radās cerebrovaskulāri traucējumi, iepriekš bija riska faktori. Vecums > 75 gadiem un vaskulāra/jaukta demence tika atzīti par riska faktoriem, kas ārstēšanas ar olanzapīnu laikā var izraisīt CVBP. Olanzapīna iedarbība šajos pētījumos netika noteikta.

Parkinsona slimība

Olanzapīna lietošana dopamīna agonistu izraisītas psihozes ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību nav ieteicama. Klīniskos pētījumos ļoti bieži un biežāk nekā lietojot placebo ziņots par parkinsonisma simptomu un halucināciju pastiprināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), un olanzapīns psihotisko simptomu ārstēšanā nebija efektīvāks par placebo. Šajos pētījumos pacientu stāvoklis vispirms tika stabilizēts ar mazāko efektīvo pretparkinsonisma līdzekļa (dopamīna agonista) devu, un pētījuma laikā pretparkinsonisma līdzekli un tā devu nedrīkstēja mainīt. Olanzapīna lietošanu sāka ar 2,5 mg dienā un titrēja maksimāli līdz 15 mg dienā pēc pētnieka ieskatiem.

Ļaundabīgais neiroleptiskais simbptoms (ĻNS)

ĻNS ir iespējami dzīvībai bīstams stāvoklis, ko izraisa antipsihotiski līdzekļi. Lietojot olanzapīnu, retos gadījumos arī ziņots par ĻNS rašanos. ĻNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiski traucējumi un veģetatīvās nervu sistēmas labilitātes izpausmes (mainīgs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, pastiprināta svīšana un sirds ritma traucējumi). Citas izpausmes var būt paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam tiek konstatētas ĻNS pazīmes vai simptomi vai neskaidras cīlmes izteikts drudzis bez citām ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī olanzapīna, lietošana.

Hiperglikēmija un diabēts

Retāk ziņots par hiperglikēmiju un/vai jau esoša cukura diabēta paasinājumu, kas reizēm saistīts ar ketoacidozi vai komu, to vidū arī par dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos ziņots par iepriekš bijušu palielinātu ķermeņa masu, kas var būt predisponējošs faktors. Ieteicams atbilstīgs klīniskais monitorings saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī Olanzapine Apotex, jānovēro, vai nerodas hiperglikēmijas pazīmes un simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacientus ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jāuzrauga, vai nepasliktinās glikēmijas kontrole. Regulāri jāpārbauda ķermeņa masa.

Lipīdu izmaiņas

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu, novēroja nevēlamas lipīdu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu Nevēlamās blakusparādības). Lipīdu izmaiņu gadījumā jārikojas atbilstoši klīniskajai aīnai, īpaši pacientiem ar dislipidēmiju un cilvēkiem ar dislipidēmijas riska faktoriem. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar jebkuriem antipsihotiskiem līdzekļiem, arī Olanzapine Apotex, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām.

Antiholīnērgiska aktivitāte

Olanzapīnam *in vitro* pierādīta antiholīnērgiska aktivitāte, tomēr klīnisko pētījumu pieredze atklāja retas ar šo darbību saistītas izpausmes. Taču, tā kā klīniskā pieredze par olanzapīna lietošanu pacientiem ar blakusslimībām ir ierobežota, jāievēro piesardzība, ordinējot medikamentu pacientiem ar prostatas hipertrofiju, paralītisku ileusu vai līdzīgām slimībām.

Aknu darbība

Bieži, īpaši ārstēšanas sākumā, konstatēta pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu, alanīna transferāzes (AlAT) un aspartāta transferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās. Jāievēro piesardzība un jānodrošina turpmākie novērojumi pacientiem ar paaugstinātu AlAT un/vai AsAT līmeni, aknu bojājuma pazīmēm un simptomiem, iepriekš bijušām slimībām, kas saistītas ar funkcionāliem aknu traucējumiem, un pacientiem, kas tiek ārstēti ar iespējami hepatotoksiskiem preparātiem. Gadījumos, kad diagnosticēts hepatīts (ieskaitot hepatocelulārus, holestātiskus vai jauktus aknu bojājumus), olanzapīna terapija jāpārtrauc.

Neitropēnija

Jāievēro piesardzība pacientiem ar jebkuras cilmes mazu leukocītu un/vai neitrofilo skaitu, pacientiem,

kas saņem zināmas neitropēniju izraisošas zāles, pacientiem ar zāļu izraisītu kaulu smadzeņu funkcijas nomākumu/toksicitāti anamnēzē, pacientiem ar blakusslimību, staru vai ķīmijterapijas izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu un pacientiem ar hipereozinofiliju vai mieloproliferatīvu slimību. Vienlaikus lietojot olanzapīnu un valproātu, bieži ziņots par neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Reti ($\geq 0,01\%$ un $< 0,1\%$) pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

QT intervāls

Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu (salīdzinot ar placebo grupu), reti ($0,1\%$ līdz 1%) tika novērota klīniski nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 msec jebkurā laikā no pētījuma sākuma pacientiem ar sākotnējo QTcF < 500 msec). Tomēr jāievēro piesardzība, lietojot olanzapīnu kopā ar medikamentiem, kas pagarina QTc intervālu, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem, pacientiem ar iedzimtu gara QT sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju.

Trombembolija

Ļoti reti ($< 0,01\%$) ir ziņots par īslaicīgu saistību starp olanzapīna terapiju un venozo trombemboliju. Nav konstatēta cēloniska saistība starp venozo trombemboliju un olanzapīna terapiju. Tomēr, ņemot vērā to, ka šizofrēnijas pacientiem bieži ir novērojami iegūti venozās trombembolijas riska faktori, ir jāapzina visi iespējamie riska faktori, kas varētu izraisīt venozo trombemboliju (piem., pacienta imobilizācija), un jānodrošina atbilstoša profilakse.

Vispārīgā ietekme uz CNS

Tā kā olanzapīnam ir primāra ietekme uz CNS, jāievēro piesardzība, ja to lieto kombinācijā ar citiem centrālas darbības līdzekļiem un alkoholu. Tā kā olanzapīnam *in vitro* raksturīgs dopamīna antagonisms, tas var darboties pretēji tiešu un netiešu dopamīna agonistu iedarbībai.

Krampji

Olanzapīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai kas pakļauti krampju sliekšni pazeminošu faktoru ietekmei. Pacientiem, kas lieto olanzapīnu, par krampju rašanos ziņots retāk. Lielākai daļai šo pacientu tika ziņots par krampjiem anamnēzē vai krampju riska faktoriem.

Tardīvā diskinēzija

Salīdzinošos pētījumos, kas ilga vienu gadu vai mazāk, olanzapīns statistiski nozīmīgi mazāk izraisīja diskinēzijas, kam nepieciešama ārstēšana. Tomēr tardīvās diskinēzijas risks palielinās ilgstošas terapijas laikā, tādēļ jāapsver devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana, ja pacientam olanzapīna terapijas laikā rodas tardīvās diskinēzijas simptomi. Pēc terapijas pārtraukšanas šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat rasties.

Posturāla hipotensija

Klīniskos pētījumos ar vecāka gadagājuma pacientiem, kas lietoja olanzapīnu, dažkārt tika novērota posturāla hipotensija. Pacientiem pēc 65 gadu vecuma ieteicams regulāri mērīt asinsspiedienu.

Pēkšņa kardiāla nāve

Pēcregistrācijas ziņojumos par olanzapīnu ziņots par pēkšņas kardiālas nāves gadījumiem pacientiem, kas lietoja olanzapīnu. Retrospektīvā novērojošā kohortu pētījumā iespējamais pēkšņas kardiālas nāves risks pacientiem, kas ārstēti ar olanzapīnu, bija apmēram divas reizes lielāks nekā risks pacientiem, kas nelietoja antipsihotiskas zāles. Pētījumā olanzapīna radītais risks bija līdzīgs apkopotā analīzē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp ķermeņa masas pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Laktoze

Olanzapīne Apotex apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamā olanzapīnu ietekmējošā mijiedarbība

Tā kā olanzapīnu metabolizē CYP1A2, vielas, kas var specifiski inducēt vai inhibēt šo izoenzīmu, var ietekmēt olanzapīna farmakokinētiku.

CYP1A2 indukcija

Olanzapīna metabolismu var inducēt smēķēšana un karbamazepīns, kas var izraisīt olanzapīna koncentrācijas pazemināšanos. Novērota tikai neliela vai mēreni izteikta olanzapīna klīrensa palielināšanās. Klīniskās sekas varētu būt nelielas, taču nepieciešamības gadījumā ieteicama klīniska novērošana un olanzapīna devas palielināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 inhibīcija

Novērots, ka fluvoksamīns – specifisks CYP1A2 inhibitors – stipri kavē olanzapīna metabolismu. Pēc fluvoksamīna lietošanas olanzapīna C_{max} palielinājās vidēji par 54 % nesmēķējošām sievietēm un par 77 % smēķējošiem vīriešiem. Olanzapīna L_{ZL} palielinājās attiecīgi par 52 % un 108 %. Pacientiem, kas lieto fluvoksamīnu vai kādu citu CYP1A2 inhibitoru, piemēram, ciprofloksacīnu, jāapsver mazākas olanzapīna sākuma devas lietošana. Ja tiek sākota ārstēšana ar CYP1A2 inhibitoru, jāapsver olanzapīna devas samazināšanas nepieciešamība.

Samazināta bioloģiskā pieejamība

Aktivētā ogle samazina iekšķīgi lietota olanzapīna bioloģisko pieejamību par 50 – 60 %, un tā jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc olanzapīna lietošanas.

Nav novērots, ka fluoksetīns (CYP2D6 inhibitors), atsevišķas antacīdu (alumīnija, magnija) vai cimetidīna devas nozīmīgi ietekmētu olanzapīna farmakokinētiku.

Olanzapīna spēja ietekmēt citas zāles

Olanzapīns var darboties pretēji tiešas un netiešas darbības dopamīna agonistiem.

Olanzapīns *in vitro* neinhibē galvenos CYP450 izoenzīmus (piemēram, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Tāpēc nav gaidāma īpaša mijiedarbība, kā apstiprināts *in vivo* pētījumos, kur netika novērota šādu aktīvo vielu metabolisma kavēšana: tricikliskie antidepresanti (pārstāv galvenokārt CYP2D6 ceļu), varfarīns (CYP2C9), teofilīns (CYP1A2) un diazepāms (CYP3A4 un 2C19).

Olanzapīnam nav novērota mijiedarbība, lietojot kopā ar litiju vai biperidēnu.

Valproāta plazmas līmeņa terapeitiska kontrole neliecināja, ka pēc vienlaicīgas olanzapīna lietošanas sākšanas valproāta deva būtu jāpielāgo.

Vispārīga ietekme uz CNS

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto alkoholu vai medikamentus, kuri izraisa centrālās nervu sistēmas nomākumu.

Olanzapīnu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību un demenci (skatīt 4.4. apakšpunktu).

QTc intervāls

Jāuzmanās, lietojot olanzapīnu vienlaicīgi ar zālēm, kuras palielina QTc intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu grūtniecēm. Pacientes jābrīdina, ka, olanzapīna terapijas laikā iestājoties grūtniecībai vai plānojot to, tas jāpaziņo ārstam. Tā kā lietošanas pieredze cilvēkiem ir ierobežota, šīs zāles grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais terapijas guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā olanzapīna) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Pētījumā veselām sievietēm zīdīšanas periodā olanzapīns izdalījās mātes pienā. Aprēķināts, ka vidējā līdzsvara koncentrācija (mg/kg) zīdainim bija 1,8 % no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

Fertilitāte

Ietekme uz fertilitāti nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu par prekliniskajiem datiem par drošumu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā olanzapīns var izraisīt miegainību un reiboni, pacientiem jāiesaka uzmanīties, strādājot ar mehānismiem, arī vadot transportlīdzekļus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Pieaugušie

Visbiežāk (≥ 1 % pacientu) novērotās blakusparādības, kas radās olanzapīna lietošanas laikā klīniskos pētījumos, bija miegainība, ķermeņa masas palielināšanās, eozinofīlija, paaugstināts prolaktīna, holesterīna, glikozes un triglicerīdu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu), glikozūrija, palielināta apetīte, reibonis, akatīzija, parkinsonisms, leukopēnija, neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu), diskinēzija, ortostatiska hipotensija, antiholīnērgiskas ietekmes, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, augsta gammaglutamiltransferāzes koncentrācija, augsta urīnskābes koncentrācija, augsta kreatīna fosfokināzes koncentrācija un tūska.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā uzskaitītas blakusparādības un laboratoriskie izmeklējumi, kas iegūti no spontānajiem ziņojumiem un klīniskajiem pētījumiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)..

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
	Eozinofīlija Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹	
Imūnās sistēmas traucējumi				

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
		Paaugstināta jutība ¹¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Ķermeņa masas pieaugums ¹	Paaugstināts holesterīna līmenis ^{2,3} Paaugstināts glikozes līmenis ⁴ Paaugstināts triglicerīdu līmenis ^{2,5} Glikozūrija Pastiprināta ēstgriba	Diabēta attīstīšanās vai paasinājums, kas dažkārt saistīts ar ketoacidozi vai komu, ieskaitot dažus gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervu sistēmas traucējumi				
Miegainība	Reibonis Akatīzija ⁶ Parkinsonisms ⁶ Diskinēzija ⁶	Krampji, kur lielākajā daļā gadījumu tika ziņots par krampjiem vai krampju riska faktoriem anamnēzē ¹¹ Distonija (tostarp acs ābola neapzinātas kustības) ¹¹ Tardīvā diskinēzija ¹¹ <u>Amnēzija</u> ⁹ Dizartrijs Stostīšanās ¹¹ Nemierīgo kāju sindroms ¹¹	Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7 12}	
Sirds funkcijas traucējumi				
		Bradikardija QT _c intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ventrikulāra tahikardija/fibrilācija, pēkšņa nāve (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Ortostatiska hipotensija ¹⁰			Trombembolija (t.sk. plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze)	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
		Asiņošana no		

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
		deguna ⁹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	Uzpūsts vēders ⁹ Siekalu hipersekrēcija ¹¹	Pankreatīts ¹¹	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
	Pārejoša, asimptomātiska aknu aminotransferāžu (ALAT, AsAT) līmeņa paaugstināšanās, īpaši ārstēšanas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu)		Hepatīts (t.sk. hepatocelulāri, holestātiski vai jaukti aknu bojājumi) ¹¹	
Ādas un zemādas audu bojājumi				
	Izsitumi	Fotosensitivitātes reakcijas Matu izkrišana		Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹		
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				
				Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
	Erektīlā disfunkcija vīriešiem Samazināta dzimumtieksme vīriešiem un sievietēm	Amenoreja Krūšu palielināšanās Galaktoreja sievietēm Ginekomastija/krūšu palielināšanās vīriešiem	Priapisms ¹²	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
	Astēnija Nogurums Tūska <u>Drudzis</u> ¹⁰			
Izmeklējumi				
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma glutamiltransferāzes līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis		

¹ Tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās visās sākotnējā ķermeņa masas indeksa (KMI) kategorijās. Pēc īslaicīgas (vidēji 47 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas palielināšanās $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas bija ļoti bieži (22,2 % gadījumu), $\geq 15\%$ no sākotnējās ķermeņa masas – bieži (4,2 % gadījumu) un $\geq 25\%$ - retāk (0,8 % gadījumu). Ļoti bieži pacientiem, kuri preparātu lietoja ilgstoši (vismaz 48 nedēļas), ķermeņa masas palielināšanās bija par $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ un $\geq 25\%$ no sākotnējās ķermeņa masas (attiecīgi 64,4 %, 31,7 % un 12,3 % gadījumu).

² Lipīdu (kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu) līmeņa tukšā dūšā vidējā palielināšanās bija lielāka pacientiem bez lipīdu līmeņa pārmaiņām pētījuma sākumā.

³ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,17$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l). Kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,56$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam (≥ 7 mmol/l). Glikozes līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no sākotnējā lieluma ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) līdz augstam (≥ 7 mmol/l) bija ļoti bieži.

⁵ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,69$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l). Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁶ Klīniskajos pētījumos ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem parkinsonismu un distoniju novēroja skaitliski vairāk gadījumos, taču tas statistiski nozīmīgi neatšķīrās no placebo grupas. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem retāk nekā ar titrētu haloperidola devu ārstētiem pacientiem novēroja parkinsonismu, akatīziju un distoniju. Tā kā nav detalizētas informācijas par akūtiem un tardīgiem ekstrapiramidāliem kustību traucējumiem individuālās pacientu anamnēzēs, pašlaik nav iespējams secināt, ka olanzapīns mazāk izraisa tardīvo diskinēziju un/vai citus tardīgus ekstrapiramidālus sindromus.

⁷ Pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

⁸ Līdz 12 nedēļām ilgus klīniskos pētījumos prolaktīna koncentrācija plazmā pārsniedza normas

augšējo robežu apmēram 30 % ar olanzapīnu ārstētu pacientu ar normālu sākotnējo prolaktīna līmeni. Vairumam šo pacientu līmeņa palielināšanās parasti bija neliela un normas augšējo robežu nepārsniedza vairāk nekā divas reizes.

⁹ Nevēlamā blakusparādība identificēta klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē.

¹⁰ Vērtējot pēc klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē, noteiktajām vērtībām.

¹¹ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

¹² Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts atbilstoši 95% ticamības intervāla augšējai robežai, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

Ilgstoša lietošana (vismaz 48 nedēļas)

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas ķermeņa masas, kā arī glikozes, kopējā/ZBL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa palielināšanās izmaiņas. Pieaugušajiem pēc 9 - 12 mēnešu ārstniecības kursa vidējā glikozes līmeņa asinīs palielināšanās kļuva lēnāka pēc aptuveni 4 - 6 mēnešiem.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Klīniskos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci olanzapīna lietošana tika saistīta ar lielāku miršanas gadījumu skaitu un cerebrovaskulārām problēmām salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti bieži (> 10 %) šiem pacientiem saistībā ar olanzapīna lietošanu novērotās blakusparādības bija patoloģiska gaita un krišana. Bieži (1 – 10 %) tika novērota pneimonija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, letargija, eritēma, redzes halucinācijas un urīna nesaturēšana.

Klīniskos pētījumos pacientiem ar zāļu (dopamīna agonista) izraisītu psihozi Parkinsona slimības gadījumā ļoti bieži, un biežāk nekā lietojot placebo, ziņots par parkinsonisma simptomu pastiprināšanos un halucinācijām.

Vienā klīniskā pētījumā pacientiem ar bipolāru māniju kombinēta valproāta un olanzapīna terapija 4,1 % gadījumu izraisīja neitropēniju. Iespējamais veicinošais faktors varētu būt augsts valproāta līmenis plazmā. Olanzapīns, lietots kopā ar litiju vai valproātu, palielināja trīces, mutes sausuma, pastiprinātas ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanās sastopamības biežumu ($\geq 10\%$). Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem. Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divaproeksu, 17,4 % pacientu akūtās ārstēšanas fāzē (līdz 6 nedēļām) ķermeņa masa salīdzinājumā ar sākotnējo palielinājās par $\geq 7\%$. Ilgstoša olanzapīna terapija (līdz 12 mēnešiem) recidīvu profilaksei 39,9 % pacientiem ar bipolāriem traucējumiem bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos par $\geq 7\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai.

Lai arī nav veikti klīniskie pētījumi, lai salīdzinātu pusaudžus un pieaugušos, pētījumos ar pusaudžiem iegūtā informācija tika salīdzināta ar informāciju, kura tika iegūta pētījumos ar pieaugušajiem.

Zemāk esošajā tabulā ir apkopotas blakusparādības par kurām biežāk ziņots saistībā ar pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem), salīdzinot ar pieaugušajiem, kā arī blakusparādības, kuras tika konstatētas tikai īslaicīgos klīniskajos pētījumos ar pusaudžiem. Klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ($\geq 7\%$) ir biežāk novērojama pusaudžiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri preparātu lietoja līdzīgi ilgi. Ķermeņa masas palielināšanās apjoms un to pusaudžu īpatsvars, kuriem bija klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās, bija lielāks, ja preparāts tika lietots ilgstoši (vismaz

24 nedēļas) (salīdzinājumā ar īslaicīgu lietošanu).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> ķermeņa masas pieaugums ¹³ , paaugstināts triglicerīdu līmenis ¹⁴ , pastiprināta ēstgriba. <i>Bieži:</i> paaugstināts holesterīna līmenis ¹⁵
Nervu sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> sedācija (t.sk. hypersomnia, letarģija, miegainība).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Bieži:</i> sausa mute
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> paaugstināts aknu aminotransferāžu (AlAT/AsAT) līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži:</i> pazemināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināts GGT, paaugstināts prolaktīna līmenis plazmā ¹⁶ .

¹³ Pēc īslaicīgas (vidēji 22 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas pieaugums par $\geq 7\%$ no ķermeņa masas (kg) pētījuma sākumā bija ļoti bieži (40,6 % gadījumu), par $\geq 15\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (7,1 % gadījumu) un par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (2,5 % gadījumu). Lietojot preparātu ilgstoši (vismaz 24 nedēļas), 89,4 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$, 55,3 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 15\%$ un 29,1 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā.

¹⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,016$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l) un triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no normāla pētījuma sākumā ($< 4,39$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l). Ļoti bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Par paaugstinātu prolaktīna līmeni plazmā tika ziņots 47,4 % pusaudžu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Ļoti bieži vērojami simptomi ($> 10\%$ gadījumu) pārdozēšanas gadījumā ir tahikardija, uzbudinājums/agresivitāte, dizartrijs, dažādi ekstrapiramidāli simptomi un pazemināts apziņas līmenis, kas variē no sedācijas līdz komai.

Citas medicīniski nozīmīgas pārdozēšanas sekas ir delīrijs, krampji, koma, iespējams ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, elpošanas nomākums, aspirācija, hipertensija vai hipotensija, sirds aritmijas ($< 2\%$ pārdozēšanas gadījumu) un sirds un plaušu funkcijas pārtraukšana. Akūtas pārdozēšanas gadījumā par letālu iznākumu ziņots pat tikai pēc 450 mg lietošanas, taču ziņots arī par izdzīvošanu pēc akūtas pārdozēšanas ar aptuveni 2 g lielu iekšķīgi lietotu olanzapīna devu.

Ārstēšana

Olanzapīnam nav specifiska antidota. Nav ieteicams ierosināt vemšanu. Var būt indicētas standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras (t.i., kuņģa skalošana, aktivētās ogles lietošana). Vienlaikus aktivētās ogles lietošana mazina olanzapīna bioloģisko pieejamību pēc perorālas lietošanas par 50 - 60 %.

Ņemot vērā klīnisko ainu, jāsaņem simptomātiska ārstēšana un dzīvībai svarīgo orgānu funkcijas kontrole, to vidū hipotensijas un asinsrites kolapsa ārstēšana un elpošanas uzturēšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskus līdzekļus ar beta agonista darbību, jo beta receptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju. Jāveic sirds un asinsvadu sistēmas nepārtraukta novērošana, lai noteiktu iespējamās aritmijas rašanos. Rūpīga medicīniska uzraudzība un novērošana jāturpina līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiķi, diazepīni, oksazepīni, tiazepīni un oksepīni.
ATĶ kods: N05AH03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānijas un garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiska iedarbība uz daudzām receptoru sistēmām.

Pirmsklīniskos pētījumos olanzapīns izrādīja afinitāti ($K_i < 100$ nM) pret serotonīna 5-HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ receptoriem, dopamīna D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ receptoriem, muskarīnjutīgiem holīnerģiskiem M₁-M₅ receptoriem, α_1 adrenoreceptoriem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāts 5HT, dopamīna un holīnerģisks antagonisms atbilstoši zāļu saistībai ar receptoriem. Olanzapīnam *in vitro* bija raksturīga lielāka afinitāte pret serotonīna 5HT₂ receptoriem, salīdzinot ar afinitāti pret dopamīna D₂ receptoriem, kā arī *in vivo* modeļos lielāka 5HT₂ aktivitāte, salīdzinot ar D₂ aktivitāti. Elektrofizioloģiskie pētījumi pierādīja, ka olanzapīns selektīvi mazina mezolimbisko (A10) dopamīnerģisko neironu uzbudināmību, un tam ir neliela ietekme uz striatāliem (A9) mehānismiem, kas saistīti ar kustību funkcijām. Olanzapīns mazināja nosacītu aizsargreakciju (tests, kas liecina par antipsihotisko aktivitāti), lietojot to tādās mazākās devās, kas neizraisa katalepsiju – izpaušmi, kas liecina par motorām blakusparādībām. Atšķirībā no dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem olanzapīns pastiprina atbildes reakciju “anksiolītiskā” pārbaudē.

Pozitronu plūsmas tomogrāfijas (PPT) pētījumā veseliem brīvprātīgiem cilvēkiem pēc vienreizējas perorālas devas (10 mg) lietošanas tika atklāts, ka olanzapīns vairāk saista 5HT_{2A} receptorus, salīdzinot ar dopamīna D₂ receptoriem. Turklāt vienfotona emisijas datortomogrāfija (*SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography*) pētījumā šizofrēnijas pacientiem tika atklāts, ka pacientiem, kam olanzapīns rada uzlabošanos, bija mazāk izteikta striatālo D₂ receptoru saistīšana, salīdzinot ar dažiem citiem pacientiem, kam uzlabošanos radīja citi antipsihotiskie līdzekļi vai risperidons, taču pacientu grupā, kam uzlabošanos rada klozapīns, rezultāti bija salīdzināmi.

Klīniskā efektivitāte

Divos no diviem ar placebo kontrolētiem pētījumiem un divos no trim ar salīdzināmu medikamentu kontrolētiem pētījumiem, kuros piedalījās vairāk nekā 2900 šizofrēnijas pacientu, kam bija raksturīgi gan “pozitīvi”, gan “negatīvi” simptomi, olanzapīns izraisīja statistiski daudz izteiktāku gan “negatīvo”, gan “pozitīvo” simptomu mazināšanos.

Daudznacionālā, dubultklā, salīdzinošā pētījumā par šizofrēniju, šizoafektīviem un ar tiem saistītiem traucējumiem, kurā piedalījās 1481 pacients ar dažādas pakāpes asociētas depresijas simptomiem (sākumstāvoklī vidēji 16,6 pēc *Montgomery-Asberg* Depresijas vērtējuma skalas), garastāvokļa pārmaiņu sākotnējo un beigu rezultātu sekundāras analīzes pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos ($p = 0,001$) un olanzapīna (-6,0) pārākumu, salīdzinot ar haloperidolu (-3,1).

Pacienti ar mānijas vai jauktu bipolāru traucējumu epizodi olanzapīns efektīvāk par placebo un valproātu seminātrija sāli (divalproeksu) mazināja mānijas simptomus 3 nedēļu laikā. Olanzapīnam novēroja arī haloperidola efektivitātei līdzīgus rezultātus pacientu daļas ziņā, kam pēc 6 un 12 nedēļām bija simptomātiska mānijas un depresijas remisija. Papildterapijas pētījumā ar litiju vai valproātu vismaz 2 nedēļas ārstētiem pacientiem 10 mg olanzapīna pievienošana terapijai (kombinēta terapija ar litiju vai valproātu) izraisīja labāku mānijas simptomu mazināšanos pēc 6 nedēļām nekā litija vai valproāta monoterapija.

12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīnu tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai placebo terapijai, olanzapīns statistiski labāk nekā placebo ietekmēja primāros bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumus. Olanzapīns arī statistiski nozīmīgi labāk nekā placebo novērsa gan recidīvu līdz mānijai vai recidīvu līdz depresijai.

Otrā 12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīna un litija kombināciju tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai litija monoterapijai, olanzapīns nebija statistiski pārkāps par litiju ietekmē uz bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumiem (olanzapīns 30,0 %, litijs 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mēnešu vienlaicīgas terapijas pētījumā pacientiem mānijas vai jauktā epizodē, kuru stāvoklis stabilizēts ar olanzapīnu kopā ar garastāvokļa stabilizētāju (litiju vai valproātu), ilgstoša olanzapīna un litija vai valproāta vienlaicīga lietošana nebija statistiski pārkāps par litiju vai valproātu, aizkavējot bipolāru traucējumu recidīvu, kas definēts saskaņā ar sindromiskiem (diagnostiskiem) kritērijiem.

Pediatriskā populācija

Kontrolētās efektivitātes dati par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežoti, tie iegūti īstermiņa pētījumos ārstējot šizofrēniju (6 nedēļas) un ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistīto māniju (3 nedēļas), pētījumā iesaistot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem ķermeņa masas pieaugums bija ievērojami lielāks. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pusaudžiem bija vairāk izmaiņu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un prolaktīna līmenī tukšā dūšā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Nav kontrolētu datu par iedarbības uzturēšanu vai drošumu ilgtermiņā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par drošumu ilgtermiņā ir sākotnēji ierobežota ar datiem, kas iegūti atvērtā tipa, nekontrolētajos pētījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas olanzapīns labi uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 5 - 8 stundu laikā. Uzsūkšanos neietekmē uzturs. Absolūtā perorālā bioloģiskā pieejamība, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, nav noteikta.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā aptuveni 7–1 000 ng/ml ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 93% olanzapīna. Olanzapīns galvenokārt saistās ar albumīniem un skābajiem α_1 glikoproteīniem.

Biotransformācija

Olanzapīns tiek metabolizēts aknās konjugācijas un oksidācijas veidā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir 10-N-glikuronīds, kas nešķērso hematoencefālisko barjeru. Citohromi P450-CYP1A2 un P450-CYP2D6 veicina N-dezmetil- un 2-hidroksimetilmetabolītu veidošanos, kuriem pētījumos ar dzīvniekiem *in vivo* noteikta izteikti mazāka farmakoloģiskā aktivitāte nekā olanzapīnam. Galvenā farmakoloģiskā darbība piemīt sākotnējai zāļu vielai olanzapīnam. Pēc perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem vidējais beigu eliminācijas pusperiods bija atkarīgs no vecuma un dzimuma.

Eliminācija

Veseliem vecāka gadagājuma cilvēkiem (sākot no 65 gadu vecuma), salīdzinot ar jaunākiem cilvēkiem, vidējais eliminācijas pusperiods bija paildzināts (51,8 un 33,8 stundas) un klīrenss bija

samazināts (17,5 un 18,2 l/h). Farmakokinētikas pārmaiņas, kādas tika novērotas vecāka gadagājuma pacientiem, bija cita vecuma pacientiem novērotās robežās. 44 šizofrēnijas pacientiem pēc 65 gadu vecuma 5 - 20 mg dienas devas lietošana neizraisīja atšķirīgas blakusparādības.

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, vidējais eliminācijas periods bija nedaudz paildzināts (36,7 un 32,3 stundas) un klīrenss bija samazināts (18,9 un 27,3 l/h). Tomēr olanzapīnam (5 - 20 mg) pierādīta līdzīgs lietošanas drošums kā sievietes kārtas (n=467), tā arī vīriešu kārtas pacientiem (n=869).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) un veseliem cilvēkiem nebija nozīmīgu eliminācijas pusperioda vidējā ilguma (37,7 un 32,4 stundas) vai klīrensa (21,2 un 25,0 l/h) atšķirību. Masu līdzsvara pētījumā noskaidrots, ka apmēram 57 % radioaktīvi iezīmētā olanzapīna izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā.

Aknu darbības traucējumi

Nelielā pētījumā par aknu darbības traucējumu ietekmi uz 6 pacientiem ar klīniski nozīmīgu cirozi (A pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 5] un B pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 1]) atklāts, ka šie traucējumi maz ietekmē 2,5–7,5 mg perorāli lietotas olanzapīna devas farmakokinētiku. Salīdzinājumā ar pacientiem (n = 3), kam nebija aknu darbības traucējumu, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nedaudz paātrināts sistēmiskais klīrenss un īsāks eliminācijas pusperiods. Starp pacientiem, kam bija ciroze, smēķētāju bija vairāk (4/6; 67%) nekā starp pacientiem, kam nebija aknu darbības traucējumu (0/3; 0%).

Smēķēšana

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 stundas) un klīrenss bija mazāks (18,6 un 27,7 l/h).

Olanzapīna plazmas klīrenss ir mazāks gados vecākām personām, sievietēm un nesmēķētājiem, attiecīgi salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, vīriešiem un smēķētājiem. Tomēr vecuma, dzimuma un smēķēšanas ietekmes uz olanzapīna klīrensu un eliminācijas pusperiodu nozīmīgums ir niecīgs, salīdzinot ar vispārējām individuālām atšķirībām pacientu vidū.

Pētījumā ar baltās rases pārstāvju, japāņu un ķīniešu izcelsmes indivīdiem olanzapīna farmakokinētikas raksturlielumi neatšķirās.

Pediatriskā populācija

Pusaudži (vecumā no 13 līdz 17 gadiem): olanzapīna farmakokinētika ir līdzīga pusaudžiem un pieaugušajiem. Klīniskajos pētījumos olanzapīna vidējā iedarbība pusaudžiem bija par apmēram 27 % lielāka. Demogrāfiskās atšķirības starp pusaudžiem un pieaugušajiem ietver mazāku vidējo ķermeņa masu, un pusaudžu vidū bija mazāk smēķētāju. Šie faktori, iespējams, ietekmē lielāko vidējo iedarbību, kura tika novērota pusaudžiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūts (pēc vienreizējas devas) toksiskums

Grauzējiem perorāla toksiskuma izpausmes bija tādas pašas, kādas vērojamas spēcīgu neiroleptisko līdzekļu grupā: hipoaktivitāte, koma, tremors, kloniski krampji, siekalošanās un palēnināta ķermeņa masas palielināšanās. Vidējās letālās devas bija aptuveni 210 mg/kg (pelēm) un 175 mg/kg (žurkām). Suņiem pēc vienreizēju perorālu līdz 100 mg/kg devu lietošanas nāve neiestājās. Klīniskās izpausmes bija sedācija, ataksija, tremors, paātrināta sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, mioze un anoreksija. Pērtiķiem vienreizēju līdz 100 mg/kg devu lietošana izraisīja prostrāciju un lielākas devas – daļēju apziņas zudumu.

Atkārtotu devu toksiskums

Līdz 3 mēnešus ilgos pētījumos ar pelēm un līdz 1 gadu ilgos pētījumos ar žurkām un suņiem galvenās blakusparādības bija CNS nomākums, antiholīnērgiskas izpausmes un perifēriski hematoloģiski traucējumi. Pret CNS nomākumu radās tolerance. Lielu devu lietošana izraisīja samazinātus augšanas

rādītājus. Žurkām, atbilstoši palielinātam prolaktīna līmenim, radās pārejošas izpausmes, piemēram, olnīcu un dzemdes masas samazināšanās un morfoloģiskas maksts epitēlija un krūts dziedzeru pārmaiņas.

Hematoloģiskais toksiskums

Ietekme uz hematoloģiskiem raksturlielumiem tika novērota visām sugām, to vidū no devas lieluma atkarīga cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās pelēm un nespecifiska cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās žurkām, tomēr citotoksiska ietekme uz kaulu smadzenēm netika atklāta. Dažiem suņiem, kas tika ārstēti ar 8 vai 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [AUC] bija 12 – 15 reizes lielāka par to, kāda rodas cilvēkam pēc 12 mg devas lietošanas) radās pārejoša neitropēnija, trombocitopēnija vai anēmija. Suņiem ar citopēniju nelabvēlīga ietekme uz cilmes vai proliferējošām šūnām kaulu smadzenēs neradās.

Toksiska ietekme uz vairošanos

Pētījumos ar dzīvniekiem olanzapīnam nebija teratogēnas iedarbības. Sedācija traucēja žurku tēviņu pārošanos. Riesta cikli tika traucēti, lietojot 1,1 mg/kg (deva, kas 3 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), reprodukcijas rādītāji tika ietekmēti žurkām, lietojot 3 mg/kg (deva, kas 9 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem). To žurku pēcnācējiem, kurām tika dots olanzapīns, konstatēja augļa attīstības aizkavēšanos un pārejošu pēcnācēju aktivitātes samazināšanos.

Mutagēna ietekme

Olanzapīns neradīja mutagēnu vai klastogēnu ietekmi pilna apjoma standarttestos, tajā skaitā arī baktēriju mutācijas testos un zīdītāju testos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogēna ietekme

Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti pētījumos ar žurkām un pelēm, tika secināts, ka olanzapīns nav kancerogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Kukurūzas ciete
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Hidroksipropilceluloze
Makrogols 8000
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blistera plāksnītes kartona kastītēs pa 28, 56 un 98 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10.06.2010

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Apotex 5 mg mutē disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mutē disperģējamā tablete satur 5 mg olanzapīna (olanzapine).

Pilnu palīgvielu ar zināmu iedarbību sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mutē disperģējamā tablete

Dzeltenas, apaļas plakanas tabletes ar radialām malām, kurām vienā pusē iespiests “APO” un otrā pusē – “OL” virs „5”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns paredzēts šizofrēnijas ārstēšanai.

Olanzapīns ir efektīvs klīniskā stāvokļa uzlabošanās uzturēšanā ilgstošas terapijas laikā pacientiem, kam bijusi atbilde uz sākumterapiju.

Olanzapīns paredzēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir paredzēts recidīvu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie

Šizofrēnija: Ieteicamā olanzapīna sākuma deva ir 10 mg dienā.

Mānijas epizode: Sākuma deva ir 15 mg vienā dienas devā monoterapijā vai 10 mg dienā kombinētas terapijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bipolāru traucējumu recidīvu profilakse: Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā. Pacientiem, kas olanzapīnu saņēmuši mānijas epizodes ārstēšanai, turpiniet terapiju recidīvu profilaksei tādā pašā devā. Ja rodas jauna mānijas, jaukta vai depresijas epizode, olanzapīna lietošana ir jāturpina (pielāgojot devu, kā nepieciešams), izmantojot papildterapiju, lai saskaņā ar klīniskām indikācijām novērstu garastāvokļa simptomus.

Šizofrēnijas, mānijas epizodes ārstēšanas un bipolāru traucējumu recidīvu profilakses laikā dienas devu var turpmāk pielāgot 5 - 20 mg dienas devas robežās, pamatojoties uz individuālo klīnisko stāvokli. Pārsniegt ieteikto sākuma devu ieteicams tikai pēc atbilstošas atkārtotas klīniskas novērtēšanas. Devu drīkst palielināt ne ātrāk kā ik pēc 24 stundām.

Olanzapīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo uzturs neietekmē uzsūkšanos. Pārtraucot olanzapīna lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski.

Olanzapine Apotex mutē disperģējamā tablete jāieliek mutē, kur tā ātri izšķīdīs siekalās, tādējādi to varēs viegli norīt. No mutes ir grūti izņemt veselu mutē disperģējamo tableti. Mutē disperģējamā tablete ir jāieņem nekavējoties pēc blistera atvēršanas, jo tā ir trausla. Vai arī to var izšķīdināt glāzē, kas pilna ar ūdeni vai citu piemērotu dzērienu (apelsīnu sulu, ābolu sulu, pienu vai kafiju), tieši pirms lietošanas.

Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes ir bioekvivalentas olanzapīna apvalkotajām tabletēm – tām ir līdzīgs absorbcijas ātrums un apjoms. To deva un lietošanas biežums atbilst olanzapīna apvalkoto tablešu devai un lietošanas biežumam. Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes var izmantot olanzapīna apvalkoto tablešu vietā.

Īpašās pacientu grupas

Vecākais gadagājums

Parasti nav indicēta mazākas sākuma devas (5 mg dienā) lietošana, taču tas jāapsver pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem, ja to attaisno klīniskie faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šiem pacientiem jāapsver mazākas sākuma devas (5 mg) lietošana. Vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā (A vai B pakāpes ciroze pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sākuma devai jābūt 5 mg un tā jāpalielina piesardzīgi.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas. Smēķēšana var inducēt olanzapīna metabolismu. Ieteicama klīniskā uzraudzība un, ja nepieciešams, var apsvērt olanzapīna devas palielināšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mazākas sākuma devas nepieciešamība jāapsver pacientiem, kam ir vairāku faktoru kombinācija (sieviešu dzimums, liels vecums, nesmēķēšana), kas var palēnināt metabolismu.

Ja šiem pacientiem indicēta devas palielināšana, tā jāveic piesardzīgi.

Ja nepieciešama devas palielināšana par 2,5 mg, jāizmanto Olanzapine Apotex apvalkotās tabletes.

(Skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav informācijas par drošumu un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots ķermeņa masas pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Pacienti ar zināmu šaura leņķa glaukomas risku.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotisko līdzekļu terapijas laikā pacienta klīniskais stāvoklis var uzlaboties pēc vairākām dienām vai dažām nedēļām. Šajā laikā pacients rūpīgi jānovēro.

Ar demenci saistīta psihoze un/vai uzvedības traucējumi

Olanzapīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, sakarā ar palielināto mirstību un lielāku cerebrovaskulāro traucējumu iespējamību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (6 – 12 nedēļas) gados veciem pacientiem (vidējais vecums 78 gadi) ar demenci un/vai uzvedības traucējumiem nāves gadījumu skaits ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem bija divreiz lielāks nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (attiecīgi 3,5 % un 1,5 %). Palielinātais nāves

gadījumu skaits nebija saistīts ar olanzapīna devu (vidējā dienas deva 4,4 mg) vai ārstēšanas ilgumu. Riska faktori, kas var predisponēt šo pacientu grupu palielinātai mirstībai, ir vecums > 65 gadiem, disfāģija, sedācija, nepareizs uzturs, kā arī dehidratācija, plaušu slimības (piem., pneimonija ar aspirāciju vai bez tās) vai vienlaicīga benzodiazepīnu lietošana. Tomēr ar olanzapīnu ārstētu pacientu miršanas gadījumu skaits salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, bija lielāks neatkarīgi no šiem riska faktoriem.

Tajos pašos klīniskajos pētījumos tika ziņots par cerebrovaskulārām blakusparādībām (CVBP, piemēram, insultu, pārejošiem išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem), tostarp letāliem gadījumiem. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem CVBP gadījumu skaits bija trīs reizes lielāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (attiecīgi 1,3 % un 0,4 %). Visiem ar olanzapīnu un placebo ārstētajiem pacientiem, kam radās cerebrovaskulāri traucējumi, iepriekš bija riska faktori. Vecums > 75 gadiem un vaskulāra/jaukta demence tika atzīti par riska faktoriem, kas ārstēšanas ar olanzapīnu laikā var izraisīt CVBP. Olanzapīna iedarbība šajos pētījumos netika noteikta.

Parkinsona slimība

Olanzapīna lietošana dopamīna agonistu izraisītas psihozes ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību nav ieteicama. Klīniskos pētījumos ļoti bieži un biežāk nekā lietojot placebo ziņots par parkinsonisma simptomu un halucināciju pastiprināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), un olanzapīns psihotisko simptomu ārstēšanā nebija efektīvāks par placebo. Šajos pētījumos pacientu stāvoklis vispirms tika stabilizēts ar mazāko efektīvo pretparkinsonisma līdzekli (dopamīna agonista) devu, un pētījuma laikā pretparkinsonisma līdzekli un tā devu nedrīkstēja mainīt. Olanzapīna lietošanu sāka ar 2,5 mg dienā un titrēja maksimāli līdz 15 mg dienā pēc pētnieka ieskatiem.

Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (ĻNS)

ĻNS ir iespējami dzīvībai bīstams stāvoklis, ko izraisa antipsihotiski līdzekļi. Lietojot olanzapīnu, retos gadījumos arī ziņots par ĻNS rašanos. ĻNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiski traucējumi un veģetatīvās nervu sistēmas labilitātes izpausmes (mainīgs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, pastiprināta svīšana un sirds ritma traucējumi). Citas izpausmes var būt paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam tiek konstatētas ĻNS pazīmes vai simptomi vai neskaidras cilmes izteikts drudzis bez citām ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī olanzapīna, lietošana.

Hiperglikēmija un diabēts

Retāk ziņots par hiperglikēmiju un/vai jau esoša cukura diabēta paasinājumu, kas reizēm saistīts ar ketoacidozi vai komu, to vidū arī par dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos ziņots par iepriekš bijušu palielinātu ķermeņa masu, kas var būt predisponējošs faktors. Ieteicams atbilstīgs klīniskais monitorings saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī Olanzapine Apotex, jānovēro, vai nerodas hiperglikēmijas pazīmes un simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacientus ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jāuzrauga, vai nepasliktinās glikēmijas kontrole. Regulāri jāpārbauda ķermeņa masa.

Lipīdu izmaiņas

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu, novēroja nevēlamas lipīdu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu Nevēlamās blakusparādības). Lipīdu izmaiņu gadījumā jārikojas atbilstoši klīniskajai ainai, īpaši pacientiem ar dislipidēmiju un cilvēkiem ar dislipidēmijas riska faktoriem. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar jebkuriem antipsihotiskiem līdzekļiem, arī Olanzapine Apotex, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām.

Antiholīnērgiska aktivitāte

Olanzapīnam *in vitro* pierādīta antiholīnērgiska aktivitāte, tomēr klīnisko pētījumu pieredze atklāja retas ar šo darbību saistītas izpausmes. Taču, tā kā klīniskā pieredze par olanzapīna lietošanu pacientiem ar blakusslimībām ir ierobežota, jāievēro piesardzība, ordinējot medikamentu pacientiem ar prostatas hipertrofiju, paralītisku ileusu vai līdzīgām slimībām.

Aknu darbība

Bieži, īpaši ārstēšanas sākumā, konstatēta pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu, alanīna transferāzes (AlAT) un aspartāta transferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās. Jāievēro piesardzība un jānodrošina turpmākie novērojumi pacientiem ar paaugstinātu AlAT un/vai AsAT līmeni, aknu bojājuma pazīmēm un simptomiem, iepriekš bijušām slimībām, kas saistītas ar funkcionāliem aknu traucējumiem, un pacientiem, kas tiek ārstēti ar iespējami hepatotoksiskiem preparātiem. Gadījumos, kad diagnosticēts hepatīts (ieskaitot hepatocelulārus, holestātiskus vai jauktus aknu bojājumus), olanzapīna terapija jāpārtrauc.

Neitropēnija

Jāievēro piesardzība pacientiem ar jebkuras cilmes mazu leukocītu un/vai neitrofilu skaitu, pacientiem, kas saņem zināmas neitropēniju izraisošas zāles, pacientiem ar zāļu izraisītu kaulu smadzeņu funkcijas nomākumu/toksicitāti anamnēzē, pacientiem ar blakusslimību, staru vai ķīmijterapijas izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu un pacientiem ar hipereozinofiliju vai mieloproliferatīvu slimību. Vienlaikus lietojot olanzapīnu un valproātu, bieži ziņots par neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Reti ($\geq 0,01\%$ un $< 0,1\%$) pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

QT intervāls

Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu (salīdzinot ar placebo grupu), reti ($0,1\%$ līdz 1%) tika novērota klīniski nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās (Fridericia QT korekcija $[QTcF] \geq 500$ msec jebkurā laikā no pētījuma sākuma pacientiem ar sākotnējo $QTcF < 500$ msec). Tomēr, jāievēro piesardzība, lietojot olanzapīnu kopā ar medikamentiem, kas pagarina QTc intervālu, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem, pacientiem ar iedzimtu gara QT sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju.

Trombembolija

Ļoti reti ($< 0,01\%$) ir ziņots par īslaicīgu saistību starp olanzapīna terapiju un venozo trombemboliju. Nav konstatēta cēloniska saistība starp venozo trombemboliju un olanzapīna terapiju. Tomēr, ņemot vērā to, ka šizofrēnijas pacientiem bieži ir novērojami iegūti venozās trombembolijas riska faktori, ir jāapzina visi iespējamie riska faktori, kas varētu izraisīt venozo trombemboliju (piem., pacienta imobilizācija), un jānodrošina atbilstoša profilakse.

Vispārīgā ietekme uz CNS

Tā kā olanzapīnam ir primāra ietekme uz CNS, jāievēro piesardzība, ja to lieto kombinācijā ar citiem centrālās darbības līdzekļiem un alkoholu. Tā kā olanzapīnam *in vitro* raksturīgs dopamīna antagonisms, tas var darboties pretēji tiešu un netiešu dopamīna agonistu iedarbībai.

Krampji

Olanzapīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai kas pakļauti krampju sliekšni pazeminošu faktoru ietekmei. Pacientiem, kas lieto olanzapīnu, par krampju rašanos ziņots retāk. Lielākai daļai šo pacientu tika ziņots par krampjiem anamnēzē vai krampju riska faktoriem.

Tardīvā diskinēzija

Salīdzinot pētījumos, kas ilga vienu gadu vai mazāk, olanzapīns statistiski nozīmīgi mazāk izraisīja diskinēzijas, kam nepieciešama ārstēšana. Tomēr tardīvās diskinēzijas risks palielinās ilgstošas terapijas laikā, tādēļ jāapsver devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana, ja pacientam olanzapīna terapijas laikā rodas tardīvās diskinēzijas simptomi. Pēc terapijas pārtraukšanas šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat rasties.

Posturāla hipotensija

Klīniskos pētījumos ar vecāka gadagājuma pacientiem, kas lietoja olanzapīnu, dažkārt tika novērota posturāla hipotensija. Pacientiem pēc 65 gadu vecuma ieteicams regulāri mērīt asinsspiedienu.

Pēkšņa kardiāla nāve

Pēcreģistrācijas ziņojumos par olanzapīnu ziņots par pēkšņas kardiālas nāves gadījumiem pacientiem, kas lietoja olanzapīnu. Retrospektīvā novērojošā kohortu pētījumā iespējamais pēkšņas kardiālas nāves risks pacientiem, kas ārstēti ar olanzapīnu, bija apmēram divas reizes lielāks nekā risks pacientiem, kas nelietoja antipsihotiskas zāles. Pētījumā olanzapīna radītais risks bija līdzīgs apkopotā analizē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp ķermeņa masas pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamā olanzapīnu ietekmējošā mijiedarbība

Tā kā olanzapīnu metabolizē CYP1A2, vielas, kas var specifiski inducēt vai inhibēt šo izoenzīmu, var ietekmēt olanzapīna farmakokinētiku.

CYP1A2 indukcija

Olanzapīna metabolismu var inducēt smēķēšana un karbamazepīns, kas var izraisīt olanzapīna koncentrācijas pazemināšanos. Novērota tikai neliela vai mēreni izteikta olanzapīna klīrensa palielināšanās. Klīniskās sekas varētu būt nelielas, taču nepieciešamības gadījumā ieteicama klīniska novērošana un olanzapīna devas palielināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 inhibīcija

Novērots, ka fluvoksamīns – specifisks CYP1A2 inhibitors – stipri kavē olanzapīna metabolismu. Pēc fluvoksamīna lietošanas olanzapīna C_{max} palielinājās vidēji par 54 % nesmēķējošām sievietēm un par 77 % smēķējošiem vīriešiem. Olanzapīna LZL palielinājās attiecīgi par 52 % un 108 %. Pacientiem, kas lieto fluvoksamīnu vai kādu citu CYP1A2 inhibitoru, piemēram, ciprofloksacīnu, jāapsver mazākas olanzapīna sākuma devas lietošana. Ja tiek sākota ārstēšana ar CYP1A2 inhibitoru, jāapsver olanzapīna devas samazināšanas nepieciešamība.

Samazināta bioloģiskā pieejamība

Aktivētā ogle samazina iekšķīgi lietota olanzapīna bioloģisko pieejamību par 50 – 60 %, un tā jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc olanzapīna lietošanas.

Nav novērots, ka fluoksetīns (CYP2D6 inhibitors), atsevišķas antacīdu (alumīnija, magnija) vai cimetidīna devas nozīmīgi ietekmētu olanzapīna farmakokinētiku.

Olanzapīna spēja ietekmēt citas zāles

Olanzapīns var darboties pretēji tiešas un netiešas darbības dopamīna agonistiem.

Olanzapīns *in vitro* neinhibē galvenos CYP450 izoenzīmus (piemēram, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Tāpēc nav gaidāma īpaša mijiedarbība, kā apstiprināts *in vivo* pētījumos, kur netika novērota šādu aktīvo vielu metabolisma kavēšana: tricikliskie antidepresanti (pārstāv galvenokārt CYP2D6 ceļu), varfarīns (CYP2C9), teofilīns (CYP1A2) un diazepāms (CYP3A4 un 2C19).

Olanzapīnam nav novērota mijiedarbība, lietojot kopā ar litiju vai biperidēnu.

Valproāta plazmas līmeņa terapeitiska kontrole neliecināja, ka pēc vienlaicīgas olanzapīna lietošanas sākšanas valproāta deva būtu jāpielāgo.

Vispārīga ietekme uz CNS

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto alkoholu vai medikamentus, kuri izraisa centrālās nervu sistēmas nomākumu.

Olanzapīnu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību un demenci (skatīt 4.4. apakšpunktu).

QTc intervāls

Jāuzmanās, lietojot olanzapīnu vienlaicīgi ar zālēm, kuras palielina QTc intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu grūtniecēm. Pacientes jābrīdina, ka, olanzapīna terapijas laikā iestājoties grūtniecībai vai plānojot to, tas jāpaziņo ārstam. Tā kā lietošanas pieredze cilvēkiem ir ierobežota, šīs zāles grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais terapijas guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā olanzapīna) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Pētījumā veselām sievietēm zīdīšanas periodā olanzapīns izdalījās mātes pienā. Aprēķināts, ka vidējā līdzsvara koncentrācija (mg/kg) zīdāinim bija 1,8 % no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

Fertilitāte

Ietekme uz fertilitāti nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu par preklīniskajiem datiem par drošumu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā olanzapīns var izraisīt miegainību un reiboni, pacientiem jāiesaka uzmanīties, strādājot ar mehānismiem, arī vadot transportlīdzekļus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Pieaugušie

Visbiežāk ($\geq 1\%$ pacientu) novērotās blakusparādības, kas radās olanzapīna lietošanas laikā klīniskos pētījumos, bija miegainība, ķermeņa masas palielināšanās, eozinofīlija, paaugstināts prolaktīna, holesterīna, glikozes un triglicerīdu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu), glikozūrija, palielināta apetīte, reibonis, akatīzija, parkinsonisms, leukopēnija, neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu), diskinēzija, ortostatiska hipotensija, antiholīnērgiskas ietekmes, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, augsta gammaglutamiltransferāzes koncentrācija, augsta urīnskābes koncentrācija, augsta kreatīna fosfokināzes koncentrācija un tūska.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā uzskaitītas blakusparādības un laboratoriskie izmeklējumi, kas iegūti no spontānajiem ziņojumiem un klīniskajiem pētījumiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
	Eozinofilija Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹	
Imūnās sistēmas traucējumi				
		Paaugstināta jutība ¹¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Ķermeņa masas pieaugums ¹	Paaugstināts holesterīna līmenis ^{2,3} Paaugstināts glikozes līmenis ⁴ Paaugstināts triglicerīdu līmenis ^{2,5} Glikozūrija Pastiprināta ēstgriba	Diabēta attīstīšanās vai paasinājums, kas dažkārt saistīts ar ketoacidozi vai komu, ieskaitot dažus gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervu sistēmas traucējumi				
Miegainība	Reibonis Akatīzija ⁶ Parkinsonisms ⁶ Diskinēzija ⁶	Krampji, kur lielākajā daļā gadījumu tika ziņots par krampjiem vai krampju riska faktoriem anamnēzē ¹¹ Distonija (tostarp acs ābola neapzinātas kustības) ¹¹ Tardīvā diskīnēzija ¹¹ <u>Amnēzija</u> ⁹ Dizartrijs Stostīšanās ¹¹ Nemierīgo kāju sindroms ¹¹	Laundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7 12}	
Sirds funkcijas traucējumi				
		Bradikardija QT _c intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ventrikulāra tahikardija/fibrilācija, pēkšņa nāve (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Ortostatiska			Trombembolija	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
hipotensija ¹⁰			(t.sk. plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze)	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
		Asiņošana no deguna ⁹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	Uzpūsts vēders ⁹ Siekalu hipersekrēcija ¹	Pankreatīts ¹¹	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
	Pārejoša, asimptomātiska aknu aminotransferāžu (ALAT, AsAT) līmeņa paaugstināšanās, īpaši ārstēšanas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu)		Hepatīts (t.sk. hepatocelulāri, holestātiski vai jaukti aknu bojājumi) ¹¹	
Ādas un zemādas audu bojājumi				
	Izsitumi	Fotosensitivitātes reakcijas Matu izkrišana		Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹		
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				
				Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
	Erektīlā disfunkcija vīriešiem Samazināta dzimumtieksme vīriešiem un	Amenoreja Krūšu palielināšanās Galaktoreja sievietēm Ginekomastija/k	Priapisms ¹²	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
	sievietēm	rūšu palielināšanās vīriešiem		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
	Astēnija Nogurums Tūska <u>Drudzis</u> ¹⁰			
Izmeklējumi				
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma glutamiltransferāzes līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis		

¹ Tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās visās sākotnējā ķermeņa masas indeksa (KMI) kategorijās. Pēc īslaicīgas (vidēji 47 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas palielināšanās $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas bija ļoti bieži (22,2 % gadījumu), $\geq 15\%$ no sākotnējās ķermeņa masas – bieži (4,2 % gadījumu) un $\geq 25\%$ - retāk (0,8 % gadījumu). Ļoti bieži pacientiem, kuri preparātu lietoja ilgstoši (vismaz 48 nedēļas), ķermeņa masas palielināšanās bija par $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ un $\geq 25\%$ no sākotnējās ķermeņa masas (attiecīgi 64,4 %, 31,7 % un 12,3 % gadījumu).

² Lipīdu (kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu) līmeņa tukšā dūšā vidējā palielināšanās bija lielāka pacientiem bez lipīdu līmeņa pārmaiņām pētījuma sākumā.

³ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,17$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l). Kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,56$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam (≥ 7 mmol/l). Glikozes līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no sākotnējā lieluma ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) līdz augstam (≥ 7 mmol/l) bija ļoti bieži.

⁵ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,69$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l). Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁶ Klīniskajos pētījumos ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem parkinsonismu un distoniju novēroja skaitliski vairāk gadījumos, taču tas statistiski nozīmīgi neatšķīrās no placebo grupas. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem retāk nekā ar titrētu haloperidola devu ārstētiem pacientiem novēroja parkinsonismu, akatīziju un distoniju. Tā kā nav detalizētas informācijas par akūtiem un tardīgiem ekstrapiramidāliem kustību traucējumiem individuālās pacientu anamnēzēs, pašlaik nav iespējams secināt, ka olanzapīns mazāk izraisa tardīvo diskinēziju un/vai citus tardīvus ekstrapiramidālus sindromus.

⁷ Pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

⁸ Līdz 12 nedēļām ilgos klīniskos pētījumos prolaktīna koncentrācija plazmā pārsniedza normas augšējo robežu apmēram 30 % ar olanzapīnu ārstētu pacientu ar normālu sākotnējo prolaktīna līmeni. Vairumam šo pacientu līmeņa palielināšanās parasti bija neliela un normas augšējo robežu nepārsniedza vairāk nekā divas reizes.

⁹ Nevēlamā blakusparādība identificēta klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē.

¹⁰ Vērtējot pēc klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē, noteiktajām vērtībām.

¹¹ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

¹² Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts atbilstoši 95% ticamības intervāla augšējai robežai, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

Ilgstoša lietošana (vismaz 48 nedēļas)

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas ķermeņa masas, kā arī glikozes, kopējā/ZBL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa palielināšanās izmaiņas. Pieaugušajiem pēc 9 - 12 mēnešu ārstniecības kursa vidējā glikozes līmeņa asinīs palielināšanās kļuva lēnāka pēc aptuveni 4 - 6 mēnešiem.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Klīniskos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci olanzapīna lietošana tika saistīta ar lielāku miršanas gadījumu skaitu un cerebrovaskulārām problēmām salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti bieži (> 10 %) šiem pacientiem saistībā ar olanzapīna lietošanu novērotās blakusparādības bija patoloģiska gaita un krišana. Bieži (1 – 10 %) tika novērota pneimonija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, letarģija, eritēma, redzes halucinācijas un urīna nesaturēšana.

Klīniskos pētījumos pacientiem ar zāļu (dopamīna agonista) izraisītu psihozi Parkinsona slimības gadījumā ļoti bieži, un biežāk nekā lietojot placebo, ziņots par parkinsonisma simptomu pastiprināšanos un halucinācijām.

Vienā klīniskā pētījumā pacientiem ar bipolāru māniju kombinēta valproāta un olanzapīna terapija 4,1 % gadījumu izraisīja neitropēniju. Iespējamais veicinošais faktors varētu būt augsts valproāta līmenis plazmā. Olanzapīns, lietots kopā ar litiju vai valproātu, palielināja trīces, mutes sausuma, pastiprinātas ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanās sastopamības biežumu ($\geq 10\%$). Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem. Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divālvārstu, 17,4 % pacientu akūtās ārstēšanas fāzē (līdz 6 nedēļām) ķermeņa masa salīdzinājumā ar sākotnējo palielinājās par $\geq 7\%$. Ilgstoša olanzapīna terapija (līdz 12 mēnešiem) recidīvu profilaksei 39,9 % pacientiem ar bipolāriem traucējumiem bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos par $\geq 7\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai.

Lai arī nav veikti klīniskie pētījumi, lai salīdzinātu pusaudžus un pieaugušos, pētījumos ar pusaudžiem iegūtā informācija tika salīdzināta ar informāciju, kura tika iegūta pētījumos ar pieaugušajiem.

Zemāk esošajā tabulā ir apkopotas blakusparādības par kurām biežāk ziņots saistībā ar pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem), salīdzinot ar pieaugušajiem, kā arī blakusparādības, kuras tika

konstatētas tikai īslaicīgos klīniskajos pētījumos ar pusaudžiem. Klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ($\geq 7\%$) ir biežāk novērojama pusaudžiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri preparātu lietoja līdzīgi ilgi. Ķermeņa masas palielināšanās apjoms un to pusaudžu īpatsvars, kuriem bija klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās, bija lielāks, ja preparāts tika lietots ilgstoši (vismaz 24 nedēļas) (salīdzinājumā ar īslaicīgu lietošanu).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> ķermeņa masas pieaugums ¹³ , paaugstināts triglicerīdu līmenis ¹⁴ , pastiprināta ēstgriba. <i>Bieži:</i> paaugstināts holesterīna līmenis ¹⁵
Nervu sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> sedācija (t.sk. hypersomnia, letarģija, miegainība).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Bieži:</i> sausa mute
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> paaugstināts aknu aminotransferāžu (AlAT/AsAT) līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži:</i> pazemināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināts GGT, paaugstināts prolaktīna līmenis plazmā ¹⁶ .

¹³ Pēc īslaicīgas (vidēji 22 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas pieaugums par $\geq 7\%$ no ķermeņa masas (kg) pētījuma sākumā bija ļoti bieži (40,6 % gadījumu), par $\geq 15\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (7,1 % gadījumu) un par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (2,5 % gadījumu). Lietojot preparātu ilgstoši (vismaz 24 nedēļas), 89,4 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$, 55,3 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 15\%$ un 29,1 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā.

¹⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,016$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l) un triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no normāla pētījuma sākumā ($< 4,39$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l). Ļoti bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Par paaugstinātu prolaktīna līmeni plazmā tika ziņots 47,4 % pusaudžu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Ļoti bieži vērojami simptomi ($> 10\%$ gadījumu) pārdozēšanas gadījumā ir tahikardija, uzbudinājums/agresivitāte, dizartrijs, dažādi ekstrapiramidāli simptomi un pazemināts apziņas līmenis, kas variē no sedācijas līdz komai.

Citas medicīniski nozīmīgas pārdozēšanas sekas ir delīrijs, krampji, koma, iespējams ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, elpošanas nomākums, aspirācija, hipertensija vai hipotensija, sirds

aritmijas (< 2 % pārdozēšanas gadījumu) un sirds un plaušu funkcijas pārtraukšana. Akūtas pārdozēšanas gadījumā par letālu iznākumu ziņots pat tikai pēc 450 mg lietošanas, taču ziņots arī par izdzīvošanu pēc akūtas pārdozēšanas ar aptuveni 2 g lielu iekšķīgi lietotu olanzapīna devu.

Ārstēšana

Olanzapīnam nav specifiska antidota. Nav ieteicams ierosināt vemšanu. Var būt indicētas standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras (t.i., kuņģa skalošana, aktivētās ogles lietošana). Vienlaikus aktivētās ogles lietošana mazina olanzapīna bioloģisko pieejamību pēc perorālas lietošanas par 50 - 60 %.

Ņemot vērā klīnisko ainu, jāsāk simptomātiska ārstēšana un dzīvībai svarīgo orgānu funkcijas kontrole, to vidū hipotensijas un asinsrites kolapsa ārstēšana un elpošanas uzturēšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskus līdzekļus ar beta agonista darbību, jo beta receptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju. Jāveic sirds un asinsvadu sistēmas nepārtraukta novērošana, lai noteiktu iespējamās aritmijas rašanos. Rūpīga medicīniska uzraudzība un novērošana jāturpina līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiķi, diazepīni, oksazepīni, tiazepīni un oksepīni.
ATĶ kods: N05AH03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānijas un garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiska iedarbība uz daudzām receptoru sistēmām.

Pirmsklīniskos pētījumos olanzapīns izrādīja afinitāti ($K_i < 100$ nM) pret serotonīna 5-HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ receptoriem, dopamīna D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ receptoriem, muskarīnjutīgiem holīnerģiskiem M₁-M₅ receptoriem, α_1 adrenoreceptoriem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāts 5HT, dopamīna un holīnerģisks antagonisms atbilstoši zāļu saistībai ar receptoriem. Olanzapīnam *in vitro* bija raksturīga lielāka afinitāte pret serotonīna 5HT₂ receptoriem, salīdzinot ar afinitāti pret dopamīna D₂ receptoriem, kā arī *in vivo* modeļos lielāka 5HT₂ aktivitāte, salīdzinot ar D₂ aktivitāti. Elektroфизиологические пētījumi pierādīja, ka olanzapīns selektīvi mazina mezolimbisko (A10) dopamīnerģisko neironu uzbudināmību, un tam ir neliela ietekme uz striatāliem (A9) mehānismiem, kas saistīti ar kustību funkcijām. Olanzapīns mazināja nosacītu aizsargreakciju (tests, kas liecina par antipsihotisko aktivitāti), lietojot to tādās mazākās devās, kas neizraisa katepsiju – izpausmi, kas liecina par motorām blakusparādībām. Atšķirībā no dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem olanzapīns pastiprina atbildes reakciju “anksiolītiskā” pārbaudē.

Pozitronu plūsmas tomogrāfijas (PPT) pētījumā veselīgiem brīvprātīgiem cilvēkiem pēc vienreizējas perorālas devas (10 mg) lietošanas tika atklāts, ka olanzapīns vairāk saista 5HT_{2A} receptorus, salīdzinot ar dopamīna D₂ receptoriem. Turklāt vienfotona emisijas datortomogrāfija (*SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography*) pētījumā šizofrēnijas pacientiem tika atklāts, ka pacientiem, kam olanzapīns rada uzlabošanos, bija mazāk izteikta striatālo D₂ receptoru saistīšana, salīdzinot ar dažiem citiem pacientiem, kam uzlabošanos radīja citi antipsihotiskie līdzekļi vai risperidons, taču pacientu grupā, kam uzlabošanos rada klopazīns, rezultāti bija salīdzināmi.

Klīniskā efektivitāte

Dīvos no diviem ar placebo kontrolētiem pētījumiem un divos no trim ar salīdzināmu medikamentu kontrolētiem pētījumiem, kuros piedalījās vairāk nekā 2900 šizofrēnijas pacientu, kam bija raksturīgi gan “pozitīvi”, gan “negatīvi” simptomi, olanzapīns izraisīja statistiski daudz izteiktāku gan “negatīvo”, gan “pozitīvo” simptomu mazināšanos.

Daudznacionālā, dubultklā, salīdzinošā pētījumā par šizofrēniju, šizoafektīviem un ar tiem saistītiem

traucējumiem, kurā piedalījās 1481 pacients ar dažādas pakāpes asociētas depresijas simptomiem (sākumstāvoklī vidēji 16,6 pēc *Montgomery-Asberg* Depresijas vērtējuma skalas), garastāvokļa pārmaiņu sākotnējo un beigu rezultātu sekundāras analīzes pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos ($p = 0,001$) un olanzapīna (-6,0) pārkumu, salīdzinot ar haloperidolu (-3,1).

Pacientiem ar mānijas vai jauktu bipolāru traucējumu epizodi olanzapīns efektīvāk par placebo un valproāta seminātriju sāli (divalproeksu) mazināja mānijas simptomus 3 nedēļu laikā. Olanzapīnam novēroja arī haloperidola efektivitātei līdzīgus rezultātus pacientu daļas ziņā, kam pēc 6 un 12 nedēļām bija simptomātiska mānijas un depresijas remisija. Papildterapijas pētījumā ar litiju vai valproātu vismaz 2 nedēļas ārstētiem pacientiem 10 mg olanzapīna pievienošana terapijai (kombinēta terapija ar litiju vai valproātu) izraisīja labāku mānijas simptomu mazināšanos pēc 6 nedēļām nekā litija vai valproāta monoterapija.

12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīnu tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai placebo terapijai, olanzapīns statistiski labāk nekā placebo ietekmēja primāros bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumus. Olanzapīns arī statistiski nozīmīgi labāk nekā placebo novērsa gan recidīvu līdz mānijai vai recidīvu līdz depresijai.

Otrā 12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīna un litija kombināciju tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai litija monoterapijai, olanzapīns nebija statistiski pārkāps par litiju ietekmē uz bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumiem (olanzapīns 30,0 %, litijs 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mēnešu vienlaicīgas terapijas pētījumā pacientiem mānijas vai jauktā epizodē, kuru stāvoklis stabilizēts ar olanzapīnu kopā ar garastāvokļa stabilizētāju (litiju vai valproātu), ilgstoša olanzapīna un litija vai valproāta vienlaicīga lietošana nebija statistiski pārkāps par litiju vai valproātu, aizkavējot bipolāru traucējumu recidīvu, kas definēts saskaņā ar sindromiskiem (diagnostiskiem) kritērijiem.

Pediatriskā populācija

Kontrolētās efektivitātes dati par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežoti, tie iegūti īstermiņa pētījumos ārstējot šizofrēniju (6 nedēļas) un ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistīto māniju (3 nedēļas), pētījumā iesaistot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem ķermeņa masas pieaugums bija ievērojami lielāks. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pusaudžiem bija vairāk izmaiņu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un prolaktīna līmenī tukšā dūšā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Nav kontrolētu datu par iedarbības uzturēšanu vai drošumu ilgtermiņā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par drošumu ilgtermiņā ir sākotnēji ierobežota ar datiem, kas iegūti atvērtā tipa, nekontrolētajos pētījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes ir bioekivalentas olanzapīna apvalkotajām tabletēm – tām ir līdzīgs absorbcijas ātrums un apjoms. Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes var izmantot olanzapīna apvalkoto tablešu vietā.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas olanzapīns labi uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 5 - 8 stundu laikā. Uzsūkšanos neietekmē uzturs. Absolūtā perorālā bioloģiskā pieejamība, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, nav noteikta.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā aptuveni 7–1 000 ng/ml ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 93% olanzapīna. Olanzapīns galvenokārt saistās ar albumīniem un skābajiem α_1 glikoproteīniem.

Biotransformācija

Olanzapīns tiek metabolizēts aknās konjugācijas un oksidācijas veidā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir 10-N-glikuronīds, kas nešķērso hemoencefālisko barjeru. Citohromi P450-CYP1A2 un

P450-CYP2D6 veicina N-dezmetil- un 2-hidroksimetilmetabolītu veidošanos, kuriem pētījumos ar dzīvniekiem *in vivo* noteikti izteikti mazāka farmakoloģiskā aktivitāte nekā olanzapīnam. Galvenā farmakoloģiskā darbība piemīt sākotnējai zāļu vielai olanzapīnam.

Eliminācija

Pēc perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem vidējais beigu eliminācijas pusperiods bija atkarīgs no vecuma un dzimuma.

Veseliem vecāka gadagājuma cilvēkiem (sākot no 65 gadu vecuma), salīdzinot ar jaunākiem cilvēkiem, vidējais eliminācijas pusperiods bija paildzināts (51,8 un 33,8 stundas) un klīrenss bija samazināts (17,5 un 18,2 l/h). Farmakokinētikas pārmaiņas, kādas tika novērotas vecāka gadagājuma pacientiem, bija cita vecuma pacientiem novērotās robežās. 44 šizofrēnijas pacientiem pēc 65 gadu vecuma 5 - 20 mg dienas devas lietošana neizraisīja atšķirīgas blakusparādības.

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, vidējais eliminācijas periods bija nedaudz paildzināts (36,7 un 32,3 stundas) un klīrenss bija samazināts (18,9 un 27,3 l/h). Tomēr olanzapīnam (5 - 20 mg) pierādīta līdzīgs lietošanas drošums kā sieviešu kārtas (n=467), tā arī vīriešu kārtas pacientiem (n=869).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) un veseliem cilvēkiem nebija nozīmīgu eliminācijas pusperioda vidējā ilguma (37,7 un 32,4 stundas) vai klīrensa (21,2 un 25,0 l/h) atšķirību. Masu līdzsvara pētījumā noskaidrots, ka apmēram 57 % radioaktīvi iezīmētā olanzapīna izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā.

Aknu darbības traucējumi

Nelielā pētījumā par aknu darbības traucējumu ietekmi uz 6 pacientiem ar klīniski nozīmīgu cirozi (A pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 5] un B pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 1]) atklāts, ka šie traucējumi maz ietekmē 2,5–7,5 mg perorāli lietotas olanzapīna devas farmakokinētiku. Salīdzinājumā ar pacientiem (n = 3), kam nebija aknu darbības traucējumu, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nedaudz paātrināts sistēmiskais klīrenss un īsāks eliminācijas pusperiods. Starp pacientiem, kam bija ciroze, smēķētāju bija vairāk (4/6; 67%) nekā starp pacientiem, kam nebija aknu darbības traucējumu (0/3; 0%).

Smēķēšana

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 stundas) un klīrenss bija mazāks (18,6 un 27,7 l/h).

Olanzapīna plazmas klīrenss ir mazāks gados vecākām personām, sievietēm un nesmēķētājiem, attiecīgi salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, vīriešiem un smēķētājiem. Tomēr vecuma, dzimuma un smēķēšanas ietekmes uz olanzapīna klīrensu un eliminācijas pusperiodu nozīmīgums ir niecīgs, salīdzinot ar vispārējām individuālām atšķirībām pacientu vidū.

Pētījumā ar baltās rases pārstāvju, japāņu un ķīniešu izcelsmes indivīdiem olanzapīna farmakokinētikas raksturlielumi neatšķīrās.

Pediatriskā populācija

Pusaudži (vecumā no 13 līdz 17 gadiem): olanzapīna farmakokinētika ir līdzīga pusaudžiem un pieaugušajiem. Klīniskajos pētījumos olanzapīna vidējā iedarbība pusaudžiem bija par apmēram 27 % lielāka. Demogrāfiskās atšķirības starp pusaudžiem un pieaugušajiem ietver mazāku vidējo ķermeņa masu, un pusaudžu vidū bija mazāk smēķētāju. Šie faktori, iespējams, ietekmē lielāko vidējo iedarbību, kura tika novērota pusaudžiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūts (pēc vienreizējas devas) toksiskums

Grauzējiem perorāla toksiskuma izpausmes bija tādas pašas, kādas vērojamas spēcīgu neiroleptisko

līdzekļu grupā: hipoaktivitāte, koma, tremors, kloniski krampji, siekalošanās un palēnināta ķermeņa masas palielināšanās. Vidējās letālās devas bija aptuveni 210 mg/kg (pelēm) un 175 mg/kg (žurkām). Suņiem pēc vienreizēju perorālu līdz 100 mg/kg devu lietošanas nāve neiestājās. Klīniskās izpausmes bija sedācija, ataksija, tremors, paātrināta sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, mioze un anoreksija. Pērtiķiem vienreizēju līdz 100 mg/kg devu lietošana izraisīja prostrāciju un lielākas devas – daļēju apziņas zudumu.

Atkārtotu devu toksiskums

Līdz 3 mēnešus ilgos pētījumos ar pelēm un līdz 1 gadu ilgos pētījumos ar žurkām un suņiem galvenās blakusparādības bija CNS nomākums, antiholīnēģiskas izpausmes un perifēriski hematoloģiski traucējumi. Pret CNS nomākumu radās tolerance. Lielu devu lietošana izraisīja samazinātus augšanas rādītājus. Žurkām, atbilstoši palielinātam prolaktīna līmenim, radās pārejošas izpausmes, piemēram, olīcu un dzemdes masas samazināšanās un morfoloģiskas maksts epitēlija un krūts dziedzeru pārmaiņas.

Hematoloģiskais toksiskums

Ietekme uz hematoloģiskiem raksturlielumiem tika novērota visām sugām, to vidū no devas lieluma atkarīga cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās pelēm un nespecifiska cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās žurkām, tomēr citotoksiska ietekme uz kaulu smadzenēm netika atklāta. Dažiem suņiem, kas tika ārstēti ar 8 vai 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [AUC] bija 12 – 15 reizes lielāka par to, kāda rodas cilvēkam pēc 12 mg devas lietošanas) radās pārejoša neitropēnija, trombocitopēnija vai anēmija. Suņiem ar citopēniju nelabvēlīga ietekme uz cilmes vai proliferējošām šūnām kaulu smadzenēs neradās.

Toksiska ietekme uz vairošanos

Pētījumos ar dzīvniekiem olanzapīnam nebija teratogēnas iedarbības. Sedācija traucēja žurku tēviņu pārošanos. Rieta cikli tika traucēti, lietojot 1,1 mg/kg (deva, kas 3 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), reprodukcijas rādītāji tika ietekmēti žurkām, lietojot 3 mg/kg (deva, kas 9 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem). To žurku pēcnācējiem, kurām tika dots olanzapīns, konstatēja augļa attīstības aizkavēšanos un pārejošu pēcnācēju aktivitātes samazināšanos.

Mutagēna ietekme

Olanzapīns neradīja mutagēnu vai klastogēnu ietekmi pilna apjoma standarttestos, tajā skaitā arī baktēriju mutācijas testos un zīdītāju testos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogēna ietekme

Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti pētījumos ar žurkām un pelēm, tika secināts, ka olanzapīns nav kancerogēns.

6. FARMACETISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze
Kalcija karmeloze
Sukraloze
Magnija stearāts
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blistera plāksnītes kartona kastītēs pa 28, 56 un 98 mutē disperģējamām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10.06.2010

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Apotex 10 mg mutē disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mutē disperģējamā tablete satur 10 mg olanzapīna (olanzapine).

Pilnu palīgvielu ar zināmu iedarbību sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mutē disperģējamā tablete

Dzeltenas, apaļas, plakanas tabletes ar radialām malām, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OL" virs „10”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns paredzēts šizofrēnijas ārstēšanai.

Olanzapīns ir efektīvs klīniskā stāvokļa uzlabošanās uzturēšanā ilgstošas terapijas laikā pacientiem, kam bijusi atbilde uz sākumterapiju.

Olanzapīns paredzēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir paredzēts recidīvu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie

Šizofrēnija: Ieteicamā olanzapīna sākuma deva ir 10 mg dienā.

Mānijas epizode: Sākuma deva ir 15 mg vienā dienas devā monoterapijā vai 10 mg dienā kombinētas terapijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bipolāru traucējumu recidīvu profilakse: Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā. Pacientiem, kas olanzapīnu saņēmuši mānijas epizodes ārstēšanai, turpiniet terapiju recidīvu profilaksei tādā pašā devā. Ja rodas jauna mānijas, jaukta vai depresijas epizode, olanzapīna lietošana ir jāturpina (pielāgojot devu, kā nepieciešams), izmantojot papildterapiju, lai saskaņā ar klīniskām indikācijām novērstu garastāvokļa simptomus.

Šizofrēnijas, mānijas epizodes ārstēšanas un bipolāru traucējumu recidīvu profilakses laikā dienas devu var turpmāk pielāgot 5 - 20 mg dienas devas robežās, pamatojoties uz individuālo klīnisko stāvokli. Pārsniegt ieteikto sākuma devu ieteicams tikai pēc atbilstošas atkārtotas klīniskas novērtēšanas. Devu drīkst palielināt ne ātrāk kā ik pēc 24 stundām.

Olanzapīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo uzturs neietekmē uzsūkšanos. Pārtraucot olanzapīna lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski.

Olanzapine Apotex mutē disperģējamā tablete jāieliek mutē, kur tā ātri izšķīdīs siekalās, tādējādi to varēs viegli norīt. No mutes ir grūti izņemt veselu mutē disperģējamo tableti. Mutē disperģējamā tablete ir jāieņem nekavējoties pēc blistera atvēršanas, jo tā ir trausla. Vai arī to var izšķīdināt glāzē, kas pilna ar ūdeni vai citu piemērotu dzērienu (apelsīnu sulu, ābolu sulu, pienu vai kafiju), tieši pirms lietošanas.

Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes ir bioekvivalentas olanzapīna apvalkotajām tabletēm – tām ir līdzīgs absorbcijas ātrums un apjoms. To deva un lietošanas biežums atbilst olanzapīna apvalkoto tablešu devai un lietošanas biežumam. Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes var izmantot olanzapīna apvalkoto tablešu vietā.

Īpašās pacientu grupas

Vecākais gadagājums

Parasti nav indicēta mazākas sākuma devas (5 mg dienā) lietošana, taču tas jāapsver pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem, ja to attaisno klīniskie faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šiem pacientiem jāapsver mazākas sākuma devas (5 mg) lietošana. Vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā (A vai B pakāpes ciroze pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sākuma devai jābūt 5 mg un tā jāpalielina piesardzīgi.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas. Smēķēšana var inducēt olanzapīna metabolismu. Ieteicama klīniskā uzraudzība un, ja nepieciešams, var apsvērt olanzapīna devas palielināšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mazākas sākuma devas nepieciešamība jāapsver pacientiem, kam ir vairāku faktoru kombinācija (sieviešu dzimums, liels vecums, nesmēķēšana), kas var palēnināt metabolismu. Ja šiem pacientiem indicēta devas palielināšana, tā jāveic piesardzīgi.

Ja nepieciešama devas palielināšana par 2,5 mg, jāizmanto Olanzapine Apotex apvalkotās tabletes.

(Skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav informācijas par drošumu un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots ķermeņa masas pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Pacienti ar zināmu šaura leņķa glaukomas risku.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotisko līdzekļu terapijas laikā pacienta klīniskais stāvoklis var uzlaboties pēc vairākām dienām vai dažām nedēļām. Šajā laikā pacients rūpīgi jānovēro.

Ar demenci saistīta psihoze un/vai uzvedības traucējumi

Olanzapīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, sakarā ar palielināto mirstību un lielāku cerebrovaskulāro traucējumu iespējamību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (6 – 12 nedēļas) gados veciem pacientiem (vidējais vecums 78 gadi) ar demenci un/vai uzvedības traucējumiem nāves gadījumu skaits ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem bija divreiz lielāks nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (attiecīgi 3,5 % un 1,5 %). Palielinātais nāves

gadījumu skaits nebija saistīts ar olanzapīna devu (vidējā dienas deva 4,4 mg) vai ārstēšanas ilgumu. Riska faktori, kas var predisponēt šo pacientu grupu palielinātai mirstībai, ir vecums > 65 gadiem, disfāģija, sedācija, nepareizs uzturs, kā arī dehidratācija, plaušu slimības (piem., pneimonija ar aspirāciju vai bez tās) vai vienlaicīga benzodiazepīnu lietošana. Tomēr ar olanzapīnu ārstētu pacientu miršanas gadījumu skaits salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, bija lielāks neatkarīgi no šiem riska faktoriem.

Tajos pašos klīniskajos pētījumos tika ziņots par cerebrovaskulārām blakusparādībām (CVBP, piemēram, insultu, pārejošiem išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem), tostarp letāliem gadījumiem. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem CVBP gadījumu skaits bija trīs reizes lielāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (attiecīgi 1,3 % un 0,4 %). Visiem ar olanzapīnu un placebo ārstētajiem pacientiem, kam radās cerebrovaskulāri traucējumi, iepriekš bija riska faktori. Vecums > 75 gadiem un vaskulāra/jaukta demence tika atzīti par riska faktoriem, kas ārstēšanas ar olanzapīnu laikā var izraisīt CVBP. Olanzapīna iedarbība šajos pētījumos netika noteikta.

Parkinsona slimība

Olanzapīna lietošana dopamīna agonistu izraisītas psihozes ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību nav ieteicama. Klīniskos pētījumos ļoti bieži un biežāk nekā lietojot placebo ziņots par parkinsonisma simptomu un halucināciju pastiprināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), un olanzapīns psihotisko simptomu ārstēšanā nebija efektīvāks par placebo. Šajos pētījumos pacientu stāvoklis vispirms tika stabilizēts ar mazāko efektīvo pretparkinsonisma līdzekli (dopamīna agonista) devu, un pētījuma laikā pretparkinsonisma līdzekli un tā devu nedrīkstēja mainīt. Olanzapīna lietošanu sāka ar 2,5 mg dienā un titrēja maksimāli līdz 15 mg dienā pēc pētnieka ieskatiem.

Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (ĻNS)

ĻNS ir iespējami dzīvībai bīstams stāvoklis, ko izraisa antipsihotiski līdzekļi. Lietojot olanzapīnu, retos gadījumos arī ziņots par ĻNS rašanos. ĻNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiski traucējumi un veģetatīvās nervu sistēmas labilitātes izpausmes (mainīgs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, pastiprināta svīšana un sirds ritma traucējumi). Citas izpausmes var būt paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam tiek konstatētas ĻNS pazīmes vai simptomi vai neskaidras cilmes izteikts drudzis bez citām ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī olanzapīna, lietošana.

Hiperglikēmija un diabēts

Retāk ziņots par hiperglikēmiju un/vai jau esoša cukura diabēta paasinājumu, kas reizēm saistīts ar ketoacidozi vai komu, to vidū arī par dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos ziņots par iepriekš bijušu palielinātu ķermeņa masu, kas var būt predisponējošs faktors. Ieteicams atbilstīgs klīniskais monitorings saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī Olanzapine Apotex, jānovēro, vai nerodas hiperglikēmijas pazīmes un simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacientus ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jāuzrauga, vai nepasliktinās glikēmijas kontrole. Regulāri jāpārbauda ķermeņa masa.

Lipīdu izmaiņas

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu, novēroja nevēlamas lipīdu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu Nevēlamās blakusparādības). Lipīdu izmaiņu gadījumā jārikojas atbilstoši klīniskajai ainai, īpaši pacientiem ar dislipidēmiju un cilvēkiem ar dislipidēmijas riska faktoriem. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar jebkuriem antipsihotiskiem līdzekļiem, arī Olanzapine Apotex, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām.

Antiholīnērgiska aktivitāte

Olanzapīnam *in vitro* pierādīta antiholīnērgiska aktivitāte, tomēr klīnisko pētījumu pieredze atklāja retas ar šo darbību saistītas izpausmes. Taču, tā kā klīniskā pieredze par olanzapīna lietošanu pacientiem ar blakusslimībām ir ierobežota, jāievēro piesardzība, ordinējot medikamentu pacientiem ar prostatas hipertrofiju, paralītisku ileusu vai līdzīgām slimībām.

Aknu darbība

Bieži, īpaši ārstēšanas sākumā, konstatēta pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu, alanīna transferāzes (AlAT) un aspartāta transferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās. Jāievēro piesardzība un jānodrošina turpmākie novērojumi pacientiem ar paaugstinātu AlAT un/vai AsAT līmeni, aknu bojājuma pazīmēm un simptomiem, iepriekš bijušām slimībām, kas saistītas ar funkcionāliem aknu traucējumiem, un pacientiem, kas tiek ārstēti ar iespējami hepatotoksiskiem preparātiem. Gadījumos, kad diagnosticēts hepatīts (ieskaitot hepatocelulārus, holestātiskus vai jauktus aknu bojājumus), olanzapīna terapija jāpārtrauc.

Neitropēnija

Jāievēro piesardzība pacientiem ar jebkuras cilmes mazu leukocītu un/vai neitrofilo skaitu, pacientiem, kas saņem zināmas neitropēniju izraisošas zāles, pacientiem ar zāļu izraisītu kaulu smadzeņu funkcijas nomākumu/toksicitāti anamnēzē, pacientiem ar blakusslimību, staru vai ķīmijterapijas izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu un pacientiem ar hipereozinofiliju vai mieloproliferatīvu slimību. Vienlaikus lietojot olanzapīnu un valproātu, bieži ziņots par neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Reti ($\geq 0,01\%$ un $< 0,1\%$) pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

QT intervāls

Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu (salīdzinot ar placebo grupu), reti ($0,1\%$ līdz 1%) tika novērota klīniski nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās (Fridericia QT korekcija $[QTcF] \geq 500$ msec jebkurā laikā no pētījuma sākuma pacientiem ar sākotnējo $QTcF < 500$ msec). Tomēr, jāievēro piesardzība, lietojot olanzapīnu kopā ar medikamentiem, kas pagarina QTc intervālu, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem, pacientiem ar iedzimtu gara QT sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju.

Trombembolija

Ļoti reti ($< 0,01\%$) ir ziņots par īslaicīgu saistību starp olanzapīna terapiju un venozo trombemboliju. Nav konstatēta cēloniska saistība starp venozo trombemboliju un olanzapīna terapiju. Tomēr, ņemot vērā to, ka šizofrēnijas pacientiem bieži ir novērojami iegūti venozās trombembolijas riska faktori, ir jāapzina visi iespējamie riska faktori, kas varētu izraisīt venozo trombemboliju (piem., pacienta imobilizācija), un jānodrošina atbilstoša profilakse.

Vispārīgā ietekme uz CNS

Tā kā olanzapīnam ir primāra ietekme uz CNS, jāievēro piesardzība, ja to lieto kombinācijā ar citiem centrālās darbības līdzekļiem un alkoholu. Tā kā olanzapīnam *in vitro* raksturīgs dopamīna antagonisms, tas var darboties pretēji tiešu un netiešu dopamīna agonistu iedarbībai.

Krampji

Olanzapīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai kas pakļauti krampju sliekšni pazeminošu faktoru ietekmei. Pacientiem, kas lieto olanzapīnu, par krampju rašanos ziņots retāk. Lielākai daļai šo pacientu tika ziņots par krampjiem anamnēzē vai krampju riska faktoriem.

Tardīvā diskinēzija

Salīdzinot pētījumos, kas ilga vienu gadu vai mazāk, olanzapīns statistiski nozīmīgi mazāk izraisīja diskinēzijas, kam nepieciešama ārstēšana. Tomēr tardīvās diskinēzijas risks palielinās ilgstošas terapijas laikā, tādēļ jāapsver devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana, ja pacientam olanzapīna terapijas laikā rodas tardīvās diskinēzijas simptomi. Pēc terapijas pārtraukšanas šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat rasties.

Posturāla hipotensija

Klīniskos pētījumos ar vecāka gadagājuma pacientiem, kas lietoja olanzapīnu, dažkārt tika novērota posturāla hipotensija. Pacientiem pēc 65 gadu vecuma ieteicams regulāri mērīt asinsspiedienu.

Pēkšņa kardiāla nāve

Pēcreģistrācijas ziņojumos par olanzapīnu ziņots par pēkšņas kardiālas nāves gadījumiem pacientiem, kas lietoja olanzapīnu. Retrospektīvā novērojošā kohortu pētījumā iespējamais pēkšņas kardiālas nāves risks pacientiem, kas ārstēti ar olanzapīnu, bija apmēram divas reizes lielāks nekā risks pacientiem, kas nelietoja antipsihotiskas zāles. Pētījumā olanzapīna radītais risks bija līdzīgs apkopotā analizē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp ķermeņa masas pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamā olanzapīnu ietekmējošā mijiedarbība

Tā kā olanzapīnu metabolizē CYP1A2, vielas, kas var specifiski inducēt vai inhibēt šo izoenzīmu, var ietekmēt olanzapīna farmakokinētiku.

CYP1A2 indukcija

Olanzapīna metabolismu var inducēt smēķēšana un karbamazepīns, kas var izraisīt olanzapīna koncentrācijas pazemināšanos. Novērota tikai neliela vai mēreni izteikta olanzapīna klīrensa palielināšanās. Klīniskās sekas varētu būt nelielas, taču nepieciešamības gadījumā ieteicama klīniska novērošana un olanzapīna devas palielināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 inhibīcija

Novērots, ka fluvoksamīns – specifisks CYP1A2 inhibitors – stipri kavē olanzapīna metabolismu. Pēc fluvoksamīna lietošanas olanzapīna C_{max} palielinājās vidēji par 54 % nesmēķējošām sievietēm un par 77 % smēķējošiem vīriešiem. Olanzapīna LZL palielinājās attiecīgi par 52 % un 108 %. Pacientiem, kas lieto fluvoksamīnu vai kādu citu CYP1A2 inhibitoru, piemēram, ciprofloksacīnu, jāapsver mazākas olanzapīna sākuma devas lietošana. Ja tiek sākota ārstēšana ar CYP1A2 inhibitoru, jāapsver olanzapīna devas samazināšanas nepieciešamība.

Samazināta bioloģiskā pieejamība

Aktivētā ogle samazina iekšķīgi lietota olanzapīna bioloģisko pieejamību par 50 – 60 %, un tā jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc olanzapīna lietošanas.

Nav novērots, ka fluoksetīns (CYP2D6 inhibitors), atsevišķas antacīdu (alumīnija, magnija) vai cimetidīna devas nozīmīgi ietekmētu olanzapīna farmakokinētiku.

Olanzapīna spēja ietekmēt citas zāles

Olanzapīns var darboties pretēji tiešas un netiešas darbības dopamīna agonistiem.

Olanzapīns *in vitro* neinhibē galvenos CYP450 izoenzīmus (piemēram, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Tāpēc nav gaidāma īpaša mijiedarbība, kā apstiprināts *in vivo* pētījumos, kur netika novērota šādu aktīvo vielu metabolisma kavēšana: tricikliskie antidepresanti (pārstāv galvenokārt CYP2D6 ceļu), varfarīns (CYP2C9), teofilīns (CYP1A2) un diazepāms (CYP3A4 un 2C19).

Olanzapīnam nav novērota mijiedarbība, lietojot kopā ar litiju vai biperidēnu.

Valproāta plazmas līmeņa terapeitiska kontrole neliecināja, ka pēc vienlaicīgas olanzapīna lietošanas sākšanas valproāta deva būtu jāpielāgo.

Vispārīga ietekme uz CNS

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto alkoholu vai medikamentus, kuri izraisa centrālās nervu sistēmas nomākumu.

Olanzapīnu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību un demenci (skatīt 4.4. apakšpunktu).

QTc intervāls

Jāuzmanās, lietojot olanzapīnu vienlaicīgi ar zālēm, kuras palielina QTc intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu grūtniecēm. Pacientes jābrīdina, ka, olanzapīna terapijas laikā iestājoties grūtniecībai vai plānojot to, tas jāpaziņo ārstam. Tā kā lietošanas pieredze cilvēkiem ir ierobežota, šīs zāles grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais terapijas guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā olanzapīna) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Pētījumā veselām sievietēm zīdīšanas periodā olanzapīns izdalījās mātes pienā. Aprēķināts, ka vidējā līdzsvara koncentrācija (mg/kg) zīdāinim bija 1,8 % no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

Fertilitāte

Ietekme uz fertilitāti nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu par preklīniskajiem datiem par drošumu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā olanzapīns var izraisīt miegainību un reiboni, pacientiem jāiesaka uzmanīties, strādājot ar mehānismiem, arī vadot transportlīdzekļus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Pieaugušie

Visbiežāk ($\geq 1\%$ pacientu) novērotās blakusparādības, kas radās olanzapīna lietošanas laikā klīniskos pētījumos, bija miegainība, ķermeņa masas palielināšanās, eozinofīlija, paaugstināts prolaktīna, holesterīna, glikozes un triglicerīdu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu), glikozūrija, palielināta apetīte, reibonis, akatīzija, parkinsonisms, leukopēnija, neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu), diskinēzija, ortostatiska hipotensija, antiholīnērgiskas ietekmes, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, augsta gammaglutamiltransferāzes koncentrācija, augsta urīnskābes koncentrācija, augsta kreatīna fosfokināzes koncentrācija un tūska.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā uzskaitītas blakusparādības un laboratoriskie izmeklējumi, kas iegūti no spontānajiem ziņojumiem un klīniskajiem pētījumiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
	Eozinofilija Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹	
Imūnās sistēmas traucējumi				
		Paaugstināta jutība ¹¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Ķermeņa masas pieaugums ¹	Paaugstināts holesterīna līmenis ^{2,3} Paaugstināts glikozes līmenis ⁴ Paaugstināts triglicerīdu līmenis ^{2,5} Glikozūrija Pastiprināta ēstgriba	Diabēta attīstīšanās vai paasinājums, kas dažkārt saistīts ar ketoacidozi vai komu, ieskaitot dažus gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervu sistēmas traucējumi				
Miegainība	Reibonis Akatīzija ⁶ Parkinsonisms ⁶ Diskinēzija ⁶	Krampji, kur lielākajā daļā gadījumu tika ziņots par krampjiem vai krampju riska faktoriem anamnēzē ¹¹ Distonija (tostarp acs ābola neapzinātas kustības) ¹¹ Tardīvā diskīnēzija ¹¹ <u>Amnēzija</u> ⁹ Dizartrijs Stostīšanās ¹¹ Nemierīgo kāju sindroms ¹¹	Laundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7 12}	
Sirds funkcijas traucējumi				
		Bradikardija QT _c intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ventrikulāra tahikardija/fibrilācija, pēkšņa nāve (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Ortostatiska			Trombembolija	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
hipotensija ¹⁰			(t.sk. plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze)	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
		Asiņošana no deguna ⁹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	Uzpūsts vēders ⁹ Siekalu hipersekrēcija ¹	Pankreatīts ¹¹	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
	Pārejoša, asimptomātiska aknu aminotransferāžu (ALAT, AsAT) līmeņa paaugstināšanās, īpaši ārstēšanas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu)		Hepatīts (t.sk. hepatocelulāri, holestātiski vai jaukti aknu bojājumi) ¹¹	
Ādas un zemādas audu bojājumi				
	Izsitumi	Fotosensitivitātes reakcijas Matu izkrišana		Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹		
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				
				Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
	Erektīlā disfunkcija vīriešiem Samazināta dzimumtieksme vīriešiem un	Amenoreja Krūšu palielināšanās Galaktoreja sievietēm Ginekomastija/k	Priapisms ¹²	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
	sievietēm	rūšu palielināšanās vīriešiem		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
	Astēnija Nogurums Tūska <u>Drudzis</u> ¹⁰			
Izmeklējumi				
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma glutamīltransferāzes līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis		

¹ Tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās visās sākotnējā ķermeņa masas indeksa (KMI) kategorijās. Pēc īslaicīgas (vidēji 47 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas palielināšanās $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas bija ļoti bieži (22,2 % gadījumu), $\geq 15\%$ no sākotnējās ķermeņa masas – bieži (4,2 % gadījumu) un $\geq 25\%$ - retāk (0,8 % gadījumu). Ļoti bieži pacientiem, kuri preparātu lietoja ilgstoši (vismaz 48 nedēļas), ķermeņa masas palielināšanās bija par $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ un $\geq 25\%$ no sākotnējās ķermeņa masas (attiecīgi 64,4 %, 31,7 % un 12,3 % gadījumu).

² Lipīdu (kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu) līmeņa tukšā dūšā vidējā palielināšanās bija lielāka pacientiem bez lipīdu līmeņa pārmaiņām pētījuma sākumā.

³ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,17$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l). Kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,56$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam (≥ 7 mmol/l). Glikozes līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no sākotnējā lieluma ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) līdz augstam (≥ 7 mmol/l) bija ļoti bieži.

⁵ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,69$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l). Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁶ Klīniskajos pētījumos ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem parkinsonismu un distoniju novēroja skaitliski vairāk gadījumos, taču tas statistiski nozīmīgi neatšķīrās no placebo grupas. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem retāk nekā ar titrētu haloperidola devu ārstētiem pacientiem novēroja parkinsonismu, akatīziju un distoniju. Tā kā nav detalizētas informācijas par akūtiem un tardīgiem ekstrapiramidāliem kustību traucējumiem individuālās pacientu anamnēzēs, pašlaik nav iespējams secināt, ka olanzapīns mazāk izraisa tardīvo diskinēziju un/vai citus tardīgus ekstrapiramidālus sindromus.

⁷ Pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

⁸ Līdz 12 nedēļām ilgos klīniskos pētījumos prolaktīna koncentrācija plazmā pārsniedza normas augšējo robežu apmēram 30 % ar olanzapīnu ārstētu pacientu ar normālu sākotnējo prolaktīna līmeni. Vairumam šo pacientu līmeņa palielināšanās parasti bija neliela un normas augšējo robežu nepārsniedza vairāk nekā divas reizes.

⁹ Nevēlamā blakusparādība identificēta klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē.

¹⁰ Vērtējot pēc klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē, noteiktajām vērtībām.

¹¹ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

¹² Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts atbilstoši 95% ticamības intervāla augšējai robežai, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

Ilgstoša lietošana (vismaz 48 nedēļas)

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas ķermeņa masas, kā arī glikozes, kopējā/ZBL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa palielināšanās izmaiņas. Pieaugušajiem pēc 9 - 12 mēnešu ārstniecības kursa vidējā glikozes līmeņa asinīs palielināšanās kļuva lēnāka pēc aptuveni 4 - 6 mēnešiem.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Klīniskos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci olanzapīna lietošana tika saistīta ar lielāku miršanas gadījumu skaitu un cerebrovaskulārām problēmām salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti bieži (> 10 %) šiem pacientiem saistība ar olanzapīna lietošanu novērotās blakusparādības bija patoloģiska gaita un krišana. Bieži (1 – 10 %) tika novērota pneimonija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, letarģija, eritēma, redzes halucinācijas un urīna nesaturēšana.

Klīniskos pētījumos pacientiem ar zāļu (dopamīna agonista) izraisītu psihozi Parkinsona slimības gadījumā ļoti bieži, un biežāk nekā lietojot placebo, ziņots par parkinsonisma simptomu pastiprināšanos un halucinācijām.

Vienā klīniskā pētījumā pacientiem ar bipolāru māniju kombinēta valproāta un olanzapīna terapija 4,1 % gadījumu izraisīja neitropēniju. Iespējamais veicinošais faktors varētu būt augsts valproāta līmenis plazmā. Olanzapīns, lietots kopā ar litiju vai valproātu, palielināja trīces, mutes sausuma, pastiprinātas ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanās sastopamības biežumu ($\geq 10\%$). Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem. Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divālvārstu, 17,4 % pacientu akūtās ārstēšanas fāzē (līdz 6 nedēļām) ķermeņa masa salīdzinājumā ar sākotnējo palielinājās par $\geq 7\%$. Ilgstoša olanzapīna terapija (līdz 12 mēnešiem) recidīvu profilaksei 39,9 % pacientiem ar bipolāriem traucējumiem bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos par $\geq 7\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai.

Lai arī nav veikti klīniskie pētījumi, lai salīdzinātu pusaudžus un pieaugušos, pētījumos ar pusaudžiem iegūtā informācija tika salīdzināta ar informāciju, kura tika iegūta pētījumos ar pieaugušajiem.

Zemāk esošajā tabulā ir apkopotas blakusparādības par kurām biežāk ziņots saistībā ar pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem), salīdzinot ar pieaugušajiem, kā arī blakusparādības, kuras tika

konstatētas tikai īslaicīgos klīniskajos pētījumos ar pusaudžiem. Klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ($\geq 7\%$) ir biežāk novērojama pusaudžiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri preparātu lietoja līdzīgi ilgi. Ķermeņa masas palielināšanās apjoms un to pusaudžu īpatsvars, kuriem bija klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās, bija lielāks, ja preparāts tika lietots ilgstoši (vismaz 24 nedēļas) (salīdzinājumā ar īslaicīgu lietošanu).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> ķermeņa masas pieaugums ¹³ , paaugstināts triglicerīdu līmenis ¹⁴ , pastiprināta ēstgriba. <i>Bieži:</i> paaugstināts holesterīna līmenis ¹⁵
Nervu sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> sedācija (t.sk. hypersomnia, letarģija, miegainība).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Bieži:</i> sausa mute
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> paaugstināts aknu aminotransferāžu (AlAT/AsAT) līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži:</i> pazemināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināts GGT, paaugstināts prolaktīna līmenis plazmā ¹⁶ .

¹³ Pēc īslaicīgas (vidēji 22 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas pieaugums par $\geq 7\%$ no ķermeņa masas (kg) pētījuma sākumā bija ļoti bieži (40,6 % gadījumu), par $\geq 15\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (7,1 % gadījumu) un par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (2,5 % gadījumu). Lietojot preparātu ilgstoši (vismaz 24 nedēļas), 89,4 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$, 55,3 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 15\%$ un 29,1 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā.

¹⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,016$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l) un triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no normāla pētījuma sākumā ($< 4,39$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l). Ļoti bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Par paaugstinātu prolaktīna līmeni plazmā tika ziņots 47,4 % pusaudžu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Ļoti bieži vērojami simptomi ($> 10\%$ gadījumu) pārdozēšanas gadījumā ir tahikardija, uzbudinājums/agresivitāte, dizartrijs, dažādi ekstrapiramidāli simptomi un pazemināts apziņas līmenis, kas variē no sedācijas līdz komai.

Citas medicīniski nozīmīgas pārdozēšanas sekas ir delīrijs, krampji, koma, iespējams ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, elpošanas nomākums, aspirācija, hipertensija vai hipotensija, sirds

aritmijas (< 2 % pārdozēšanas gadījumu) un sirds un plaušu funkcijas pārtraukšana. Akūtas pārdozēšanas gadījumā par letālu iznākumu ziņots pat tikai pēc 450 mg lietošanas, taču ziņots arī par izdzīvošanu pēc akūtas pārdozēšanas ar aptuveni 2 g lielu iekšķīgi lietotu olanzapīna devu.

Ārstēšana

Olanzapīnam nav specifiska antidota. Nav ieteicams ierosināt vemšanu. Var būt indicētas standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras (t.i., kuņģa skalošana, aktivētās ogles lietošana). Vienlaikus aktivētās ogles lietošana mazina olanzapīna bioloģisko pieejamību pēc perorālas lietošanas par 50 - 60 %.

Ņemot vērā klīnisko ainu, jā sāk simptomātiska ārstēšana un dzīvībai svarīgo orgānu funkcijas kontrole, to vidū hipotensijas un asinsrites kolapsa ārstēšana un elpošanas uzturēšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskus līdzekļus ar beta agonista darbību, jo beta receptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju. Jāveic sirds un asinsvadu sistēmas nepārtraukta novērošana, lai noteiktu iespējamās aritmijas rašanos. Rūpīga medicīniska uzraudzība un novērošana jāturpina līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiķi, diazepīni, oksazepīni, tiazepīni un oksepīni.
ATĶ kods: N05AH03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānijas un garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiska iedarbība uz daudzām receptoru sistēmām.

Pirmsklīniskos pētījumos olanzapīns izrādīja afinitāti ($K_i < 100$ nM) pret serotonīna 5-HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ receptoriem, dopamīna D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ receptoriem, muskarīnjutīgiem holīnērgiskiem M₁-M₅ receptoriem, α_1 adrenoreceptoriem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāts 5HT, dopamīna un holīnērgisks antagonisms atbilstoši zāļu saistībai ar receptoriem. Olanzapīnam *in vitro* bija raksturīga lielāka afinitāte pret serotonīna 5HT₂ receptoriem, salīdzinot ar afinitāti pret dopamīna D₂ receptoriem, kā arī *in vivo* modeļos lielāka 5HT₂ aktivitāte, salīdzinot ar D₂ aktivitāti. Elektrofizioloģiskie pētījumi pierādīja, ka olanzapīns selektīvi mazina mezolimbisko (A10) dopamīnērgisko neironu uzbudināmību, un tam ir neliela ietekme uz striatāliem (A9) mehānismiem, kas saistīti ar kustību funkcijām. Olanzapīns mazināja nosacītu aizsargreakciju (tests, kas liecina par antipsihotisko aktivitāti), lietojot to tādās mazākās devās, kas neizraisa katepsiju – izpausmi, kas liecina par motorām blakusparādībām. Atšķirībā no dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem olanzapīns pastiprina atbildes reakciju “anksiolītiskā” pārbaudē.

Pozitronu plūsmas tomogrāfijas (PPT) pētījumā veselīgiem brīvprātīgiem cilvēkiem pēc vienreizējas perorālas devas (10 mg) lietošanas tika atklāts, ka olanzapīns vairāk saista 5HT_{2A} receptorus, salīdzinot ar dopamīna D₂ receptoriem. Turklāt vienfotona emisijas datortomogrāfija (*SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography*) pētījumā šizofrēnijas pacientiem tika atklāts, ka pacientiem, kam olanzapīns rada uzlabošanos, bija mazāk izteikta striatālo D₂ receptoru saistīšana, salīdzinot ar dažiem citiem pacientiem, kam uzlabošanos radīja citi antipsihotiskie līdzekļi vai risperidons, taču pacientu grupā, kam uzlabošanos rada klopazīns, rezultāti bija salīdzināmi.

Klīniskā efektivitāte

Dīvos no diviem ar placebo kontrolētiem pētījumiem un divos no trim ar salīdzināmu medikamentu kontrolētiem pētījumiem, kuros piedalījās vairāk nekā 2900 šizofrēnijas pacientu, kam bija raksturīgi gan “pozitīvi”, gan “negatīvi” simptomi, olanzapīns izraisīja statistiski daudz izteiktāku gan “negatīvo”, gan “pozitīvo” simptomu mazināšanos.

Daudznacionālā, dubultklā, salīdzinošā pētījumā par šizofrēniju, šizoafektīviem un ar tiem saistītiem

traucējumiem, kurā piedalījās 1481 pacients ar dažādas pakāpes asociētas depresijas simptomiem (sākumstāvoklī vidēji 16,6 pēc *Montgomery-Asberg* Depresijas vērtējuma skalas), garastāvokļa pārmaiņu sākotnējo un beigu rezultātu sekundāras analīzes pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos ($p = 0,001$) un olanzapīna (-6,0) pārkumu, salīdzinot ar haloperidolu (-3,1).

Pacientiem ar mānijas vai jauktu bipolāru traucējumu epizodi olanzapīns efektīvāk par placebo un valproāta seminātrija sāli (divalproeksu) mazināja mānijas simptomus 3 nedēļu laikā. Olanzapīnam novēroja arī haloperidola efektivitātei līdzīgus rezultātus pacientu daļas ziņā, kam pēc 6 un 12 nedēļām bija simptomātiska mānijas un depresijas remisija. Papildterapijas pētījumā ar litiju vai valproātu vismaz 2 nedēļas ārstētiem pacientiem 10 mg olanzapīna pievienošana terapijai (kombinēta terapija ar litiju vai valproātu) izraisīja labāku mānijas simptomu mazināšanos pēc 6 nedēļām nekā litija vai valproāta monoterapija.

12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīnu tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai placebo terapijai, olanzapīns statistiski labāk nekā placebo ietekmēja primāros bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumus. Olanzapīns arī statistiski nozīmīgi labāk nekā placebo novērsa gan recidīvu līdz mānijai vai recidīvu līdz depresijai.

Otrā 12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīna un litija kombināciju tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai litija monoterapijai, olanzapīns nebija statistiski pārkāps par litiju ietekmē uz bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumiem (olanzapīns 30,0 %, litijs 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mēnešu vienlaicīgas terapijas pētījumā pacientiem mānijas vai jauktā epizodē, kuru stāvoklis stabilizēts ar olanzapīnu kopā ar garastāvokļa stabilizētāju (litiju vai valproātu), ilgstoša olanzapīna un litija vai valproāta vienlaicīga lietošana nebija statistiski pārkāps par litiju vai valproātu, aizkavējot bipolāru traucējumu recidīvu, kas definēts saskaņā ar sindromiskiem (diagnostiskiem) kritērijiem.

Pediatriskā populācija

Kontrolētās efektivitātes dati par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežoti, tie iegūti īstermiņa pētījumos ārstējot šizofrēniju (6 nedēļas) un ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistīto māniju (3 nedēļas), pētījumā iesaistot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem ķermeņa masas pieaugums bija ievērojami lielāks. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pusaudžiem bija vairāk izmaiņu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un prolaktīna līmenī tukšā dūšā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Nav kontrolētu datu par iedarbības uzturēšanu vai drošumu ilgtermiņā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par drošumu ilgtermiņā ir sākotnēji ierobežota ar datiem, kas iegūti atvērtā tipa, nekontrolētajos pētījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes ir bioekivalentas olanzapīna apvalkotajām tabletēm – tām ir līdzīgs absorbcijas ātrums un apjoms. Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes var izmantot olanzapīna apvalkoto tablešu vietā.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas olanzapīns labi uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 5 - 8 stundu laikā. Uzsūkšanos neietekmē uzturs. Absolūtā perorālā bioloģiskā pieejamība, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, nav noteikta.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā aptuveni 7–1 000 ng/ml ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 93% olanzapīna. Olanzapīns galvenokārt saistās ar albumīniem un skābajiem α_1 glikoproteīniem.

Biotransformācija

Olanzapīns tiek metabolizēts aknās konjugācijas un oksidācijas veidā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir 10-N-glikuronīds, kas nešķērso hemoencefālisko barjeru. Citohromi P450-CYP1A2 un

P450-CYP2D6 veicina N-dezmetil- un 2-hidroksimetilmetabolītu veidošanos, kuriem pētījumos ar dzīvniekiem *in vivo* noteikta izteikti mazāka farmakoloģiskā aktivitāte nekā olanzapīnam. Galvenā farmakoloģiskā darbība piemīt sākotnējai zāļu vielai olanzapīnam.

Eliminācija

Pēc perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem vidējais beigu eliminācijas pusperiods bija atkarīgs no vecuma un dzimuma.

Veseliem vecāka gadagājuma cilvēkiem (sākot no 65 gadu vecuma), salīdzinot ar jaunākiem cilvēkiem, vidējais eliminācijas pusperiods bija paildzināts (51,8 un 33,8 stundas) un klīrenss bija samazināts (17,5 un 18,2 l/h). Farmakokinētikas pārmaiņas, kādas tika novērotas vecāka gadagājuma pacientiem, bija cita vecuma pacientiem novērotās robežās. 44 šizofrēnijas pacientiem pēc 65 gadu vecuma 5 - 20 mg dienas devas lietošana neizraisīja atšķirīgas blakusparādības.

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, vidējais eliminācijas periods bija nedaudz paildzināts (36,7 un 32,3 stundas) un klīrenss bija samazināts (18,9 un 27,3 l/h). Tomēr olanzapīnam (5 - 20 mg) pierādīta līdzīgs lietošanas drošums kā sieviešu kārtas (n=467), tā arī vīriešu kārtas pacientiem (n=869).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) un veseliem cilvēkiem nebija nozīmīgu eliminācijas pusperioda vidējā ilguma (37,7 un 32,4 stundas) vai klīrensa (21,2 un 25,0 l/h) atšķirību. Masu līdzsvara pētījumā noskaidrots, ka apmēram 57 % radioaktīvi iezīmētā olanzapīna izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā.

Aknu darbības traucējumi

Nelielā pētījumā par aknu darbības traucējumu ietekmi uz 6 pacientiem ar klīniski nozīmīgu cirozi (A pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 5] un B pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 1]) atklāts, ka šie traucējumi maz ietekmē 2,5–7,5 mg perorāli lietotas olanzapīna devas farmakokinētiku. Salīdzinājumā ar pacientiem (n = 3), kam nebija aknu darbības traucējumu, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nedaudz paātrināts sistēmiskais klīrenss un īsāks eliminācijas pusperiods. Starp pacientiem, kam bija ciroze, smēķētāju bija vairāk (4/6; 67%) nekā starp pacientiem, kam nebija aknu darbības traucējumu (0/3; 0%).

Smēķēšana

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 stundas) un klīrenss bija mazāks (18,6 un 27,7 l/h).

Olanzapīna plazmas klīrenss ir mazāks gados vecākām personām, sievietēm un nesmēķētājiem, attiecīgi salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, vīriešiem un smēķētājiem. Tomēr vecuma, dzimuma un smēķēšanas ietekmes uz olanzapīna klīrensu un eliminācijas pusperiodu nozīmīgums ir niecīgs, salīdzinot ar vispārējām individuālām atšķirībām pacientu vidū.

Pētījumā ar baltās rases pārstāvju, japāņu un ķīniešu izcelsmes indivīdiem olanzapīna farmakokinētikas raksturlielumi neatšķīrās.

Pediātriskā populācija

Pusaudži (vecumā no 13 līdz 17 gadiem): olanzapīna farmakokinētika ir līdzīga pusaudžiem un pieaugušajiem. Klīniskajos pētījumos olanzapīna vidējā iedarbība pusaudžiem bija par apmēram 27 % lielāka. Demogrāfiskās atšķirības starp pusaudžiem un pieaugušajiem ietver mazāku vidējo ķermeņa masu, un pusaudžu vidū bija mazāk smēķētāju. Šie faktori, iespējams, ietekmē lielāko vidējo iedarbību, kura tika novērota pusaudžiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūts (pēc vienreizējas devas) toksiskums

Grauzējiem perorāla toksiskuma izpausmes bija tādas pašas, kādas vērojamas spēcīgu neiroleptisko līdzekļu grupā: hipoaktivitāte, koma, tremors, kloniski krampji, siekalošanās un palēnināta ķermeņa masas palielināšanās. Vidējās letālās devas bija aptuveni 210 mg/kg (pelēm) un 175 mg/kg (žurkām). Suņiem pēc vienreizēju perorālu līdz 100 mg/kg devu lietošanas nāve neiestājās. Klīniskās izpausmes bija sedācija, ataksija, tremors, paātrināta sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, mioze un anoreksija. Pērtiķiem vienreizēju līdz 100 mg/kg devu lietošana izraisīja prostrāciju un lielākas devas – daļēju apziņas zudumu.

Atkārtotu devu toksiskums

Līdz 3 mēnešus ilgos pētījumos ar pelēm un līdz 1 gadu ilgos pētījumos ar žurkām un suņiem galvenās blakusparādības bija CNS nomākums, antiholīnērgiskas izpausmes un perifēriski hematoloģiski traucējumi. Pret CNS nomākumu radās tolerance. Lielu devu lietošana izraisīja samazinātus augšanas rādītājus. Žurkām, atbilstoši palielinātam prolaktīna līmenim, radās pārejošas izpausmes, piemēram, olnīcu un dzemdes masas samazināšanās un morfoloģiskas maksts epitēlija un krūts dziedzeru pārmaiņas.

Hematoloģiskais toksiskums

Ietekme uz hematoloģiskiem raksturlielumiem tika novērota visām sugām, to vidū no devas lieluma atkarīga cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās pelēm un nespecifiska cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās žurkām, tomēr citotoksiska ietekme uz kaulu smadzenēm netika atklāta. Dažiem suņiem, kas tika ārstēti ar 8 vai 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [AUC] bija 12 – 15 reizes lielāka par to, kāda rodas cilvēkam pēc 12 mg devas lietošanas) radās pārejoša neitropēnija, trombocitopēnija vai anēmija. Suņiem ar citopēniju nelabvēlīga ietekme uz cilmes vai proliferējošām šūnām kaulu smadzenēs neradās.

Toksiska ietekme uz vairošanos

Pētījumos ar dzīvniekiem olanzapīnam nebija teratogēnas iedarbības. Sedācija traucēja žurku tēviņu pārošanos. Rieta cikli tika traucēti, lietojot 1,1 mg/kg (deva, kas 3 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), reprodukcijas rādītāji tika ietekmēti žurkām, lietojot 3 mg/kg (deva, kas 9 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem). To žurku pēcnācējiem, kurām tika dots olanzapīns, konstatēja augļa attīstības aizkavēšanos un pārejošu pēcnācēju aktivitātes samazināšanos.

Mutagēna ietekme

Olanzapīns neradīja mutagēnu vai klastogēnu ietekmi pilna apjoma standarttestos, tajā skaitā arī baktēriju mutācijas testos un zīdītāju testos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogēna ietekme

Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti pētījumos ar žurkām un pelēm, tika secināts, ka olanzapīns nav kancerogēns.

6. FARMACĒTISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze
Kalcija karmeloze
Sukraloze
Magnija stearāts
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blistera plāksnītes kartona kastītēs pa 28, 56 un 98 mutē disperģējamām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10.06.2010

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Apotex 15 mg mutē disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mutē disperģējamā tablete satur 15 mg olanzapīna (olanzapine).

Pilnu palīgvielu ar zināmu iedarbību sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mutē disperģējamā tablete

Dzeltenas, apaļas, plakanas tabletes ar radialām malām, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OL" virs „15”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns paredzēts šizofrēnijas ārstēšanai.

Olanzapīns ir efektīvs klīniskā stāvokļa uzlabošanās uzturēšanā ilgstošas terapijas laikā pacientiem, kam bijusi atbilde uz sākumterapiju.

Olanzapīns paredzēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir paredzēts recidīvu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie

Šizofrēnija: Ieteicamā olanzapīna sākuma deva ir 10 mg dienā.

Mānijas epizode: Sākuma deva ir 15 mg vienā dienas devā monoterapijā vai 10 mg dienā kombinētas terapijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bipolāru traucējumu recidīvu profilakse: Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā. Pacientiem, kas olanzapīnu saņēmuši mānijas epizodes ārstēšanai, turpiniet terapiju recidīvu profilaksei tādā pašā devā. Ja rodas jauna mānijas, jaukta vai depresijas epizode, olanzapīna lietošana ir jāturpina (pielāgojot devu, kā nepieciešams), izmantojot papildterapiju, lai saskaņā ar klīniskām indikācijām novērstu garastāvokļa simptomus.

Šizofrēnijas, mānijas epizodes ārstēšanas un bipolāru traucējumu recidīvu profilakses laikā dienas devu var turpmāk pielāgot 5 - 20 mg dienas devas robežās, pamatojoties uz individuālo klīnisko stāvokli. Pārsniegt ieteikto sākuma devu ieteicams tikai pēc atbilstošas atkārtotas klīniskas novērtēšanas. Devu drīkst palielināt ne ātrāk kā ik pēc 24 stundām.

Olanzapīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo uzturs neietekmē uzsūkšanos. Pārtraucot olanzapīna lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski.

Olanzapine Apotex mutē disperģējamā tablete jāieliek mutē, kur tā ātri izšķīdīs siekalās, tādējādi to varēs viegli norīt. No mutes ir grūti izņemt veselu mutē disperģējamo tableti. Mutē disperģējamā tablete ir jāieņem nekavējoties pēc blistera atvēršanas, jo tā ir trausla. Vai arī to var izšķīdināt glāzē, kas pilna ar ūdeni vai citu piemērotu dzērienu (apelsīnu sulu, ābolu sulu, pienu vai kafiju), tieši pirms lietošanas.

Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes ir bioekvivalentas olanzapīna apvalkotajām tabletēm – tām ir līdzīgs absorbcijas ātrums un apjoms. To deva un lietošanas biežums atbilst olanzapīna apvalkoto tablešu devai un lietošanas biežumam. Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes var izmantot olanzapīna apvalkoto tablešu vietā.

Īpašās pacientu grupas

Vecākais gadagājums

Parasti nav indicēta mazākas sākuma devas (5 mg dienā) lietošana, taču tas jāapsver pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem, ja to attaisno klīniskie faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šiem pacientiem jāapsver mazākas sākuma devas (5 mg) lietošana. Vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā (A vai B pakāpes ciroze pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sākuma devai jābūt 5 mg un tā jāpalielina piesardzīgi.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas. Smēķēšana var inducēt olanzapīna metabolismu. Ieteicama klīniskā uzraudzība un, ja nepieciešams, var apsvērt olanzapīna devas palielināšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mazākas sākuma devas nepieciešamība jāapsver pacientiem, kam ir vairāku faktoru kombinācija (sieviešu dzimums, liels vecums, nesmēķēšana), kas var palēnināt metabolismu. Ja šiem pacientiem indicēta devas palielināšana, tā jāveic piesardzīgi.

Ja nepieciešama devas palielināšana par 2,5 mg, jāizmanto Olanzapine Apotex apvalkotās tabletes.

(Skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav informācijas par drošumu un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots ķermeņa masas pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Pacienti ar zināmu šaura leņķa glaukomas risku.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotisko līdzekļu terapijas laikā pacienta klīniskais stāvoklis var uzlaboties pēc vairākām dienām vai dažām nedēļām. Šajā laikā pacients rūpīgi jānovēro.

Ar demenci saistīta psihoze un/vai uzvedības traucējumi

Olanzapīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, sakarā ar palielināto mirstību un lielāku cerebrovaskulāro traucējumu iespējamību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (6 – 12 nedēļas) gados veciem pacientiem (vidējais vecums 78 gadi) ar demenci un/vai uzvedības traucējumiem nāves gadījumu skaits ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem bija divreiz lielāks nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (attiecīgi 3,5 % un 1,5 %). Palielinātais nāves

gadījumu skaits nebija saistīts ar olanzapīna devu (vidējā dienas deva 4,4 mg) vai ārstēšanas ilgumu. Riska faktori, kas var predisponēt šo pacientu grupu palielinātai mirstībai, ir vecums > 65 gadiem, disfāģija, sedācija, nepareizs uzturs, kā arī dehidratācija, plaušu slimības (piem., pneimonija ar aspirāciju vai bez tās) vai vienlaicīga benzodiazepīnu lietošana. Tomēr ar olanzapīnu ārstētu pacientu miršanas gadījumu skaits salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, bija lielāks neatkarīgi no šiem riska faktoriem.

Tajos pašos klīniskajos pētījumos tika ziņots par cerebrovaskulārām blakusparādībām (CVBP, piemēram, insultu, pārejošiem išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem), tostarp letāliem gadījumiem. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem CVBP gadījumu skaits bija trīs reizes lielāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (attiecīgi 1,3 % un 0,4 %). Visiem ar olanzapīnu un placebo ārstētajiem pacientiem, kam radās cerebrovaskulāri traucējumi, iepriekš bija riska faktori. Vecums > 75 gadiem un vaskulāra/jaukta demence tika atzīti par riska faktoriem, kas ārstēšanas ar olanzapīnu laikā var izraisīt CVBP. Olanzapīna iedarbība šajos pētījumos netika noteikta.

Parkinsona slimība

Olanzapīna lietošana dopamīna agonistu izraisītas psihozes ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību nav ieteicama. Klīniskos pētījumos ļoti bieži un biežāk nekā lietojot placebo ziņots par parkinsonisma simptomu un halucināciju pastiprināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), un olanzapīns psihotisko simptomu ārstēšanā nebija efektīvāks par placebo. Šajos pētījumos pacientu stāvoklis vispirms tika stabilizēts ar mazāko efektīvo pretparkinsonisma līdzekli (dopamīna agonista) devu, un pētījuma laikā pretparkinsonisma līdzekli un tā devu nedrīkstēja mainīt. Olanzapīna lietošanu sāka ar 2,5 mg dienā un titrēja maksimāli līdz 15 mg dienā pēc pētnieka ieskatiem.

Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (ĻNS)

ĻNS ir iespējami dzīvībai bīstams stāvoklis, ko izraisa antipsihotiski līdzekļi. Lietojot olanzapīnu, retos gadījumos arī ziņots par ĻNS rašanos. ĻNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiski traucējumi un veģetatīvās nervu sistēmas labilitātes izpausmes (mainīgs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, pastiprināta svīšana un sirds ritma traucējumi). Citas izpausmes var būt paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam tiek konstatētas ĻNS pazīmes vai simptomi vai neskaidras cilmes izteikts drudzis bez citām ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī olanzapīna, lietošana.

Hiperglikēmija un diabēts

Retāk ziņots par hiperglikēmiju un/vai jau esoša cukura diabēta paasinājumu, kas reizēm saistīts ar ketoacidozi vai komu, to vidū arī par dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos ziņots par iepriekš bijušu palielinātu ķermeņa masu, kas var būt predisponējošs faktors. Ieteicams atbilstīgs klīniskais monitorings saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī Olanzapine Apotex, jānovēro, vai nerodas hiperglikēmijas pazīmes un simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacientus ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jāuzrauga, vai nepasliktinās glikēmijas kontrole. Regulāri jāpārbauda ķermeņa masa.

Lipīdu izmaiņas

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu, novēroja nevēlamas lipīdu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu Nevēlamās blakusparādības). Lipīdu izmaiņu gadījumā jārikojas atbilstoši klīniskajai ainai, īpaši pacientiem ar dislipidēmiju un cilvēkiem ar dislipidēmijas riska faktoriem. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar jebkuriem antipsihotiskiem līdzekļiem, arī Olanzapine Apotex, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām.

Antiholīnērgiska aktivitāte

Olanzapīnam *in vitro* pierādīta antiholīnērgiska aktivitāte, tomēr klīnisko pētījumu pieredze atklāja retas ar šo darbību saistītas izpausmes. Taču, tā kā klīniskā pieredze par olanzapīna lietošanu pacientiem ar blakusslimībām ir ierobežota, jāievēro piesardzība, ordinējot medikamentu pacientiem ar prostatas hipertrofiju, paralītisku ileusu vai līdzīgām slimībām.

Aknu darbība

Bieži, īpaši ārstēšanas sākumā, konstatēta pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu, alanīna transferāzes (AlAT) un aspartāta transferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās. Jāievēro piesardzība un jānodrošina turpmākie novērojumi pacientiem ar paaugstinātu AlAT un/vai AsAT līmeni, aknu bojājuma pazīmēm un simptomiem, iepriekš bijušām slimībām, kas saistītas ar funkcionāliem aknu traucējumiem, un pacientiem, kas tiek ārstēti ar iespējami hepatotoksiskiem preparātiem. Gadījumos, kad diagnosticēts hepatīts (ieskaitot hepatocelulārus, holestātiskus vai jauktus aknu bojājumus), olanzapīna terapija jāpārtrauc.

Neitropēnija

Jāievēro piesardzība pacientiem ar jebkuras cilmes mazu leikocītu un/vai neitrofilo skaitu, pacientiem, kas saņem zināmas neitropēniju izraisošas zāles, pacientiem ar zāļu izraisītu kaulu smadzeņu funkcijas nomākumu/toksicitāti anamnēzē, pacientiem ar blakusslimību, staru vai ķīmijterapijas izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu un pacientiem ar hipereozinofiliju vai mieloproliferatīvu slimību. Vienlaikus lietojot olanzapīnu un valproātu, bieži ziņots par neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Reti ($\geq 0,01\%$ un $< 0,1\%$) pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

QT intervāls

Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu (salīdzinot ar placebo grupu), reti ($0,1\%$ līdz 1%) tika novērota klīniski nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās (Fridericia QT korekcija $[QTcF] \geq 500$ msec jebkurā laikā no pētījuma sākuma pacientiem ar sākotnējo $QTcF < 500$ msec). Tomēr, jāievēro piesardzība, lietojot olanzapīnu kopā ar medikamentiem, kas pagarina QTc intervālu, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem, pacientiem ar iedzimtu gara QT sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju.

Trombembolija

Ļoti reti ($< 0,01\%$) ir ziņots par īslaicīgu saistību starp olanzapīna terapiju un venozo trombemboliju. Nav konstatēta cēloniska saistība starp venozo trombemboliju un olanzapīna terapiju. Tomēr, ņemot vērā to, ka šizofrēnijas pacientiem bieži ir novērojami iegūti venozās trombembolijas riska faktori, ir jāapzina visi iespējamie riska faktori, kas varētu izraisīt venozo trombemboliju (piem., pacienta imobilizācija), un jānodrošina atbilstoša profilakse.

Vispārīgā ietekme uz CNS

Tā kā olanzapīnam ir primāra ietekme uz CNS, jāievēro piesardzība, ja to lieto kombinācijā ar citiem centrālās darbības līdzekļiem un alkoholu. Tā kā olanzapīnam *in vitro* raksturīgs dopamīna antagonisms, tas var darboties pretēji tiešu un netiešu dopamīna agonistu iedarbībai.

Krampji

Olanzapīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai kas pakļauti krampju sliekšni pazeminošu faktoru ietekmei. Pacientiem, kas lieto olanzapīnu, par krampju rašanos ziņots retāk. Lielākai daļai šo pacientu tika ziņots par krampjiem anamnēzē vai krampju riska faktoriem.

Tardīvā diskinēzija

Salīdzinot pētījumos, kas ilga vienu gadu vai mazāk, olanzapīns statistiski nozīmīgi mazāk izraisīja diskinēzijas, kam nepieciešama ārstēšana. Tomēr tardīvās diskinēzijas risks palielinās ilgstošas terapijas laikā, tādēļ jāapsver devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana, ja pacientam olanzapīna terapijas laikā rodas tardīvās diskinēzijas simptomi. Pēc terapijas pārtraukšanas šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat rasties.

Posturāla hipotensija

Klīniskos pētījumos ar vecāka gadagājuma pacientiem, kas lietoja olanzapīnu, dažkārt tika novērota posturāla hipotensija. Pacientiem pēc 65 gadu vecuma ieteicams regulāri mērīt asinsspiedienu.

Pēkšņa kardiāla nāve

Pēcreģistrācijas ziņojumos par olanzapīnu ziņots par pēkšņas kardiālas nāves gadījumiem pacientiem, kas lietoja olanzapīnu. Retrospektīvā novērojošā kohortu pētījumā iespējamais pēkšņas kardiālas nāves risks pacientiem, kas ārstēti ar olanzapīnu, bija apmēram divas reizes lielāks nekā risks pacientiem, kas nelietoja antipsihotiskas zāles. Pētījumā olanzapīna radītais risks bija līdzīgs apkopotā analizē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp ķermeņa masas pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamā olanzapīnu ietekmējošā mijiedarbība

Tā kā olanzapīnu metabolizē CYP1A2, vielas, kas var specifiski inducēt vai inhibēt šo izoenzīmu, var ietekmēt olanzapīna farmakokinētiku.

CYP1A2 indukcija

Olanzapīna metabolismu var inducēt smēķēšana un karbamazepīns, kas var izraisīt olanzapīna koncentrācijas pazemināšanos. Novērota tikai neliela vai mēreni izteikta olanzapīna klīrensa palielināšanās. Klīniskās sekas varētu būt nelielas, taču nepieciešamības gadījumā ieteicama klīniska novērošana un olanzapīna devas palielināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 inhibīcija

Novērots, ka fluvoksamīns – specifisks CYP1A2 inhibitors – stipri kavē olanzapīna metabolismu. Pēc fluvoksamīna lietošanas olanzapīna C_{max} palielinājās vidēji par 54 % nesmēķējošām sievietēm un par 77 % smēķējošiem vīriešiem. Olanzapīna LZL palielinājās attiecīgi par 52 % un 108 %. Pacientiem, kas lieto fluvoksamīnu vai kādu citu CYP1A2 inhibitoru, piemēram, ciprofloksacīnu, jāapsver mazākas olanzapīna sākuma devas lietošana. Ja tiek sākota ārstēšana ar CYP1A2 inhibitoru, jāapsver olanzapīna devas samazināšanas nepieciešamība.

Samazināta bioloģiskā pieejamība

Aktivētā ogle samazina iekšķīgi lietota olanzapīna bioloģisko pieejamību par 50 – 60 %, un tā jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc olanzapīna lietošanas.

Nav novērots, ka fluoksetīns (CYP2D6 inhibitors), atsevišķas antacīdu (alumīnija, magnija) vai cimetidīna devas nozīmīgi ietekmētu olanzapīna farmakokinētiku.

Olanzapīna spēja ietekmēt citas zāles

Olanzapīns var darboties pretēji tiešas un netiešas darbības dopamīna agonistiem.

Olanzapīns *in vitro* neinhibē galvenos CYP450 izoenzīmus (piemēram, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Tāpēc nav gaidāma īpaša mijiedarbība, kā apstiprināts *in vivo* pētījumos, kur netika novērota šādu aktīvo vielu metabolisma kavēšana: tricikliskie antidepresanti (pārstāv galvenokārt CYP2D6 ceļu), varfarīns (CYP2C9), teofilīns (CYP1A2) un diazepāms (CYP3A4 un 2C19).

Olanzapīnam nav novērota mijiedarbība, lietojot kopā ar litiju vai biperidēnu.

Valproāta plazmas līmeņa terapeitiska kontrole neliecināja, ka pēc vienlaicīgas olanzapīna lietošanas sākšanas valproāta deva būtu jāpielāgo.

Vispārīga ietekme uz CNS

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto alkoholu vai medikamentus, kuri izraisa centrālās nervu sistēmas nomākumu.

Olanzapīnu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību un demenci (skatīt 4.4. apakšpunktu).

QTc intervāls

Jāuzmanās, lietojot olanzapīnu vienlaicīgi ar zālēm, kuras palielina QTc intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu grūtniecēm. Pacientes jābrīdina, ka, olanzapīna terapijas laikā iestājoties grūtniecībai vai plānojot to, tas jāpaziņo ārstam. Tā kā lietošanas pieredze cilvēkiem ir ierobežota, šīs zāles grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais terapijas guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā olanzapīna) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Pētījumā veselām sievietēm zīdīšanas periodā olanzapīns izdalījās mātes pienā. Aprēķināts, ka vidējā līdzsvara koncentrācija (mg/kg) zīdāinim bija 1,8 % no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

Fertilitāte

Ietekme uz fertilitāti nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu par preklīniskajiem datiem par drošumu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā olanzapīns var izraisīt miegainību un reiboni, pacientiem jāiesaka uzmanīties, strādājot ar mehānismiem, arī vadot transportlīdzekļus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Pieaugušie

Visbiežāk ($\geq 1\%$ pacientu) novērotās blakusparādības, kas radās olanzapīna lietošanas laikā klīniskos pētījumos, bija miegainība, ķermeņa masas palielināšanās, eozinofīlija, paaugstināts prolaktīna, holesterīna, glikozes un triglicerīdu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu), glikozūrija, palielināta apetīte, reibonis, akatīzija, parkinsonisms, leukopēnija, neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu), diskinēzija, ortostatiska hipotensija, antiholīnērgiskas ietekmes, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, augsta gammaglutamiltransferāzes koncentrācija, augsta urīnskābes koncentrācija, augsta kreatīna fosfokināzes koncentrācija un tūska.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā uzskaitītas blakusparādības un laboratoriskie izmeklējumi, kas iegūti no spontānajiem ziņojumiem un klīniskajiem pētījumiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
	Eozinofilija Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹	
Imūnās sistēmas traucējumi				
		Paaugstināta jutība ¹¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Ķermeņa masas pieaugums ¹	Paaugstināts holesterīna līmenis ^{2,3} Paaugstināts glikozes līmenis ⁴ Paaugstināts triglicerīdu līmenis ^{2,5} Glikozūrija Pastiprināta ēstgriba	Diabēta attīstīšanās vai paasinājums, kas dažkārt saistīts ar ketoacidozi vai komu, ieskaitot dažus gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervu sistēmas traucējumi				
Miegainība	Reibonis Akatīzija ⁶ Parkinsonisms ⁶ Diskinēzija ⁶	Krampji, kur lielākajā daļā gadījumu tika ziņots par krampjiem vai krampju riska faktoriem anamnēzē ¹¹ Distonija (tostarp acs ābola neapzinātas kustības) ¹¹ Tardīvā diskīnēzija ¹¹ <u>Amnēzija</u> ⁹ Dizartrijs Stostīšanās ¹¹ Nemierīgo kāju sindroms ¹¹	Laundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7 12}	
Sirds funkcijas traucējumi				
		Bradikardija QT _c intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ventrikulāra tahikardija/fibrilācija, pēkšņa nāve (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Ortostatiska			Trombembolija	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
hipotensija ¹⁰			(t.sk. plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze)	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
		Asiņošana no deguna ⁹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	Uzpūsts vēders ⁹ Siekalu hipersekrēcija ¹	Pankreatīts ¹¹	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
	Pārejoša, asimptomātiska aknu aminotransferāžu (ALAT, AsAT) līmeņa paaugstināšanās, īpaši ārstēšanas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu)		Hepatīts (t.sk. hepatocelulāri, holestātiski vai jaukti aknu bojājumi) ¹¹	
Ādas un zemādas audu bojājumi				
	Izsitumi	Fotosensitivitātes reakcijas Matu izkrišana		Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹		
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				
				Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
	Erektīlā disfunkcija vīriešiem Samazināta dzimumtieksme vīriešiem un	Amenoreja Krūšu palielināšanās Galaktoreja sievietēm Ginekomastija/k	Priapisms ¹²	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
	sievietēm	rūšu palielināšanās vīriešiem		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
	Astēnija Nogurums Tūska <u>Drudzis</u> ¹⁰			
Izmeklējumi				
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma glutamiltransferāzes līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis		

¹ Tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās visās sākotnējā ķermeņa masas indeksa (KMI) kategorijās. Pēc īslaicīgas (vidēji 47 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas palielināšanās $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas bija ļoti bieži (22,2 % gadījumu), $\geq 15\%$ no sākotnējās ķermeņa masas – bieži (4,2 % gadījumu) un $\geq 25\%$ - retāk (0,8 % gadījumu). Ļoti bieži pacientiem, kuri preparātu lietoja ilgstoši (vismaz 48 nedēļas), ķermeņa masas palielināšanās bija par $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ un $\geq 25\%$ no sākotnējās ķermeņa masas (attiecīgi 64,4 %, 31,7 % un 12,3 % gadījumu).

² Lipīdu (kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu) līmeņa tukšā dūšā vidējā palielināšanās bija lielāka pacientiem bez lipīdu līmeņa pārmaiņām pētījuma sākumā.

³ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,17$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l). Kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,56$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam (≥ 7 mmol/l). Glikozes līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no sākotnējā lieluma ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) līdz augstam (≥ 7 mmol/l) bija ļoti bieži.

⁵ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,69$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l). Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁶ Klīniskajos pētījumos ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem parkinsonismu un distoniju novēroja skaitliski vairāk gadījumos, taču tas statistiski nozīmīgi neatšķīrās no placebo grupas. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem retāk nekā ar titrētu haloperidola devu ārstētiem pacientiem novēroja parkinsonismu, akatīziju un distoniju. Tā kā nav detalizētas informācijas par akūtiem un tardīgiem ekstrapiramidāliem kustību traucējumiem individuālās pacientu anamnēzēs, pašlaik nav iespējams secināt, ka olanzapīns mazāk izraisa tardīvo diskinēziju un/vai citus tardīgus ekstrapiramidālus sindromus.

⁷ Pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

⁸ Līdz 12 nedēļām ilgos klīniskos pētījumos prolaktīna koncentrācija plazmā pārsniedza normas augšējo robežu apmēram 30 % ar olanzapīnu ārstētu pacientu ar normālu sākotnējo prolaktīna līmeni. Vairumam šo pacientu līmeņa palielināšanās parasti bija neliela un normas augšējo robežu nepārsniedza vairāk nekā divas reizes.

⁹ Nevēlamā blakusparādība identificēta klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē.

¹⁰ Vērtējot pēc klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē, noteiktajām vērtībām.

¹¹ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

¹² Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts atbilstoši 95% ticamības intervāla augšējai robežai, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

Ilgstoša lietošana (vismaz 48 nedēļas)

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas ķermeņa masas, kā arī glikozes, kopējā/ZBL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa palielināšanās izmaiņas. Pieaugušajiem pēc 9 - 12 mēnešu ārstniecības kursa vidējā glikozes līmeņa asinīs palielināšanās kļuva lēnāka pēc aptuveni 4 - 6 mēnešiem.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Klīniskos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci olanzapīna lietošana tika saistīta ar lielāku miršanas gadījumu skaitu un cerebrovaskulārām problēmām salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti bieži (> 10 %) šiem pacientiem saistībā ar olanzapīna lietošanu novērotās blakusparādības bija patoloģiska gaita un krišana. Bieži (1 – 10 %) tika novērota pneimonija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, letarģija, eritēma, redzes halucinācijas un urīna nesaturēšana.

Klīniskos pētījumos pacientiem ar zāļu (dopamīna agonista) izraisītu psihozi Parkinsona slimības gadījumā ļoti bieži, un biežāk nekā lietojot placebo, ziņots par parkinsonisma simptomu pastiprināšanos un halucinācijām.

Vienā klīniskā pētījumā pacientiem ar bipolāru māniju kombinēta valproāta un olanzapīna terapija 4,1 % gadījumu izraisīja neitropēniju. Iespējamais veicinošais faktors varētu būt augsts valproāta līmenis plazmā. Olanzapīns, lietots kopā ar litiju vai valproātu, palielināja trīces, mutes sausuma, pastiprinātas ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanās sastopamības biežumu ($\geq 10\%$). Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem. Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divālvārstu, 17,4 % pacientu akūtās ārstēšanas fāzē (līdz 6 nedēļām) ķermeņa masa salīdzinājumā ar sākotnējo palielinājās par $\geq 7\%$. Ilgstoša olanzapīna terapija (līdz 12 mēnešiem) recidīvu profilaksei 39,9 % pacientiem ar bipolāriem traucējumiem bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos par $\geq 7\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai.

Lai arī nav veikti klīniskie pētījumi, lai salīdzinātu pusaudžus un pieaugušos, pētījumos ar pusaudžiem iegūtā informācija tika salīdzināta ar informāciju, kura tika iegūta pētījumos ar pieaugušajiem.

Zemāk esošajā tabulā ir apkopotas blakusparādības par kurām biežāk ziņots saistībā ar pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem), salīdzinot ar pieaugušajiem, kā arī blakusparādības, kuras tika

konstatētas tikai īslaicīgos klīniskajos pētījumos ar pusaudžiem. Klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ($\geq 7\%$) ir biežāk novērojama pusaudžiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri preparātu lietoja līdzīgi ilgi. Ķermeņa masas palielināšanās apjoms un to pusaudžu īpatsvars, kuriem bija klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās, bija lielāks, ja preparāts tika lietots ilgstoši (vismaz 24 nedēļas) (salīdzinājumā ar īslaicīgu lietošanu).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> ķermeņa masas pieaugums ¹³ , paaugstināts triglicerīdu līmenis ¹⁴ , pastiprināta ēstgriba. <i>Bieži:</i> paaugstināts holesterīna līmenis ¹⁵
Nervu sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> sedācija (t.sk. hypersomnia, letarģija, miegainība).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Bieži:</i> sausa mute
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> paaugstināts aknu aminotransferāžu (AlAT/AsAT) līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži:</i> pazemināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināts GGT, paaugstināts prolaktīna līmenis plazmā ¹⁶ .

¹³ Pēc īslaicīgas (vidēji 22 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas pieaugums par $\geq 7\%$ no ķermeņa masas (kg) pētījuma sākumā bija ļoti bieži (40,6 % gadījumu), par $\geq 15\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (7,1 % gadījumu) un par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (2,5 % gadījumu). Lietojot preparātu ilgstoši (vismaz 24 nedēļas), 89,4 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$, 55,3 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 15\%$ un 29,1 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā.

¹⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,016$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l) un triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no normāla pētījuma sākumā ($< 4,39$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l). Ļoti bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Par paaugstinātu prolaktīna līmeni plazmā tika ziņots 47,4 % pusaudžu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Ļoti bieži vērojami simptomi ($> 10\%$ gadījumu) pārdozēšanas gadījumā ir tahikardija, uzbudinājums/agresivitāte, dizartrijs, dažādi ekstrapiramidāli simptomi un pazemināts apziņas līmenis, kas variē no sedācijas līdz komai.

Citas medicīniski nozīmīgas pārdozēšanas sekas ir delīrijs, krampji, koma, iespējams ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, elpošanas nomākums, aspirācija, hipertensija vai hipotensija, sirds

aritmijas (< 2 % pārdozēšanas gadījumu) un sirds un plaušu funkcijas pārtraukšana. Akūtas pārdozēšanas gadījumā par letālu iznākumu ziņots pat tikai pēc 450 mg lietošanas, taču ziņots arī par izdzīvošanu pēc akūtas pārdozēšanas ar aptuveni 2 g lielu iekšķīgi lietotu olanzapīna devu.

Ārstēšana

Olanzapīnam nav specifiska antidota. Nav ieteicams ierosināt vemšanu. Var būt indicētas standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras (t.i., kuņģa skalošana, aktivētās ogles lietošana). Vienlaikus aktivētās ogles lietošana mazina olanzapīna bioloģisko pieejamību pēc perorālas lietošanas par 50 - 60 %.

Ņemot vērā klīnisko ainu, jāsāk simptomātiska ārstēšana un dzīvībai svarīgo orgānu funkcijas kontrole, to vidū hipotensijas un asinsrites kolapsa ārstēšana un elpošanas uzturēšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskus līdzekļus ar beta agonista darbību, jo beta receptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju. Jāveic sirds un asinsvadu sistēmas nepārtraukta novērošana, lai noteiktu iespējamās aritmijas rašanos. Rūpīga medicīniska uzraudzība un novērošana jāturpina līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiķi, diazepīni, oksazepīni, tiazepīni un oksepīni.
ATĶ kods: N05AH03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānijas un garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiska iedarbība uz daudzām receptoru sistēmām.

Pirmsklīniskos pētījumos olanzapīns izrādīja afinitāti ($K_i < 100$ nM) pret serotonīna 5-HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ receptoriem, dopamīna D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ receptoriem, muskarīnjutīgiem holīnērgiskiem M₁-M₅ receptoriem, α_1 adrenoreceptoriem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāts 5HT, dopamīna un holīnērgisks antagonisms atbilstoši zāļu saistībai ar receptoriem. Olanzapīnam *in vitro* bija raksturīga lielāka afinitāte pret serotonīna 5HT₂ receptoriem, salīdzinot ar afinitāti pret dopamīna D₂ receptoriem, kā arī *in vivo* modeļos lielāka 5HT₂ aktivitāte, salīdzinot ar D₂ aktivitāti. Elektrofizioloģiskie pētījumi pierādīja, ka olanzapīns selektīvi mazina mezolimbisko (A10) dopamīnērgisko neironu uzbudināmību, un tam ir neliela ietekme uz striatāliem (A9) mehānismiem, kas saistīti ar kustību funkcijām. Olanzapīns mazināja nosacītu aizsargreakciju (tests, kas liecina par antipsihotisko aktivitāti), lietojot to tādās mazākās devās, kas neizraisa katepsiju – izpausmi, kas liecina par motorām blakusparādībām. Atšķirībā no dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem olanzapīns pastiprina atbildes reakciju “anksiolītiskā” pārbaudē.

Pozitronu plūsmas tomogrāfijas (PPT) pētījumā veselīgiem brīvprātīgiem cilvēkiem pēc vienreizējas perorālas devas (10 mg) lietošanas tika atklāts, ka olanzapīns vairāk saista 5HT_{2A} receptorus, salīdzinot ar dopamīna D₂ receptoriem. Turklāt vienfotona emisijas datortomogrāfija (*SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography*) pētījumā šizofrēnijas pacientiem tika atklāts, ka pacientiem, kam olanzapīns rada uzlabošanos, bija mazāk izteikta striatālo D₂ receptoru saistīšana, salīdzinot ar dažiem citiem pacientiem, kam uzlabošanos radīja citi antipsihotiskie līdzekļi vai risperidons, taču pacientu grupā, kam uzlabošanos rada klopazīns, rezultāti bija salīdzināmi.

Klīniskā efektivitāte

Dīvos no diviem ar placebo kontrolētiem pētījumiem un divos no trim ar salīdzināmu medikamentu kontrolētiem pētījumiem, kuros piedalījās vairāk nekā 2900 šizofrēnijas pacientu, kam bija raksturīgi gan “pozitīvi”, gan “negatīvi” simptomi, olanzapīns izraisīja statistiski daudz izteiktāku gan “negatīvo”, gan “pozitīvo” simptomu mazināšanos.

Daudznacionālā, dubultklā, salīdzinošā pētījumā par šizofrēniju, šizoafektīviem un ar tiem saistītiem

traucējumiem, kurā piedalījās 1481 pacients ar dažādas pakāpes asociētas depresijas simptomiem (sākumstāvoklī vidēji 16,6 pēc *Montgomery-Asberg* Depresijas vērtējuma skalas), garstāvokļa pārmaiņu sākotnējo un beigu rezultātu sekundāras analīzes pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos ($p = 0,001$) un olanzapīna (-6,0) pārkumu, salīdzinot ar haloperidolu (-3,1).

Pacientiem ar mānijas vai jauktu bipolāru traucējumu epizodi olanzapīns efektīvāk par placebo un valproātu seminātrija sāli (divalproeksu) mazināja mānijas simptomus 3 nedēļu laikā. Olanzapīnam novēroja arī haloperidola efektivitātei līdzīgus rezultātus pacientu daļas ziņā, kam pēc 6 un 12 nedēļām bija simptomātiska mānijas un depresijas remisija. Papildterapijas pētījumā ar litiju vai valproātu vismaz 2 nedēļas ārstētiem pacientiem 10 mg olanzapīna pievienošana terapijai (kombinēta terapija ar litiju vai valproātu) izraisīja labāku mānijas simptomu mazināšanos pēc 6 nedēļām nekā litija vai valproāta monoterapija.

12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīnu tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai placebo terapijai, olanzapīns statistiski labāk nekā placebo ietekmēja primāros bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumus. Olanzapīns arī statistiski nozīmīgi labāk nekā placebo novērsa gan recidīvu līdz mānijai vai recidīvu līdz depresijai.

Otrā 12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīna un litija kombināciju tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai litija monoterapijai, olanzapīns nebija statistiski pārkāps par litiju ietekmē uz bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumiem (olanzapīns 30,0 %, litijs 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mēnešu vienlaicīgas terapijas pētījumā pacientiem mānijas vai jauktā epizodē, kuru stāvoklis stabilizēts ar olanzapīnu kopā ar garstāvokļa stabilizētāju (litiju vai valproātu), ilgstoša olanzapīna un litija vai valproāta vienlaicīga lietošana nebija statistiski pārkāps par litiju vai valproātu, aizkavējot bipolāru traucējumu recidīvu, kas definēts saskaņā ar sindromiskiem (diagnostiskiem) kritērijiem.

Pediatriskā populācija

Kontrolētās efektivitātes dati par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežoti, tie iegūti īstermiņa pētījumos ārstējot šizofrēniju (6 nedēļas) un ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistīto māniju (3 nedēļas), pētījumā iesaistot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem ķermeņa masas pieaugums bija ievērojami lielāks. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pusaudžiem bija vairāk izmaiņu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un prolaktīna līmenī tukšā dūšā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Nav kontrolētu datu par iedarbības uzturēšanu vai drošumu ilgtermiņā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par drošumu ilgtermiņā ir sākotnēji ierobežota ar datiem, kas iegūti atvērtā tipa, nekontrolētajos pētījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes ir bioekvivalentas olanzapīna apvalkotajām tabletēm – tām ir līdzīgs absorbcijas ātrums un apjoms. Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes var izmantot olanzapīna apvalkoto tablešu vietā.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas olanzapīns labi uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 5 - 8 stundu laikā. Uzsūkšanos neietekmē uzturs. Absolūtā perorālā bioloģiskā pieejamība, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, nav noteikta.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā aptuveni 7–1 000 ng/ml ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 93% olanzapīna. Olanzapīns galvenokārt saistās ar albumīniem un skābajiem α_1 glikoproteīniem.

Biotransformācija

Olanzapīns tiek metabolizēts aknās konjugācijas un oksidācijas veidā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir 10-N-glikuronīds, kas nešķērso hemoencefālisko barjeru. Citohromi P450-CYP1A2 un

P450-CYP2D6 veicina N-dezmetil- un 2-hidroksimetilmetabolītu veidošanos, kuriem pētījumos ar dzīvniekiem *in vivo* noteikti izteikti mazāka farmakoloģiskā aktivitāte nekā olanzapīnam. Galvenā farmakoloģiskā darbība piemīt sākotnējai zāļu vielai olanzapīnam.

Eliminācija

Pēc perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem vidējais beigu eliminācijas pusperiods bija atkarīgs no vecuma un dzimuma.

Veseliem vecāka gadagājuma cilvēkiem (sākot no 65 gadu vecuma), salīdzinot ar jaunākiem cilvēkiem, vidējais eliminācijas pusperiods bija paildzināts (51,8 un 33,8 stundas) un klīrenss bija samazināts (17,5 un 18,2 l/h). Farmakokinētikas pārmaiņas, kādas tika novērotas vecāka gadagājuma pacientiem, bija cita vecuma pacientiem novērotās robežās. 44 šizofrēnijas pacientiem pēc 65 gadu vecuma 5 - 20 mg dienas devas lietošana neizraisīja atšķirīgas blakusparādības.

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, vidējais eliminācijas periods bija nedaudz paildzināts (36,7 un 32,3 stundas) un klīrenss bija samazināts (18,9 un 27,3 l/h). Tomēr olanzapīnam (5 - 20 mg) pierādīta līdzīgs lietošanas drošums kā sieviešu kārtas (n=467), tā arī vīriešu kārtas pacientiem (n=869).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) un veseliem cilvēkiem nebija nozīmīgu eliminācijas pusperioda vidējā ilguma (37,7 un 32,4 stundas) vai klīrensa (21,2 un 25,0 l/h) atšķirību. Masu līdzsvara pētījumā noskaidrots, ka apmēram 57 % radioaktīvi iezīmētā olanzapīna izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā.

Aknu darbības traucējumi

Nelielā pētījumā par aknu darbības traucējumu ietekmi uz 6 pacientiem ar klīniski nozīmīgu cirozi (A pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 5] un B pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 1]) atklāts, ka šie traucējumi maz ietekmē 2,5–7,5 mg perorāli lietotas olanzapīna devas farmakokinētiku. Salīdzinājumā ar pacientiem (n = 3), kam nebija aknu darbības traucējumu, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nedaudz paātrināts sistēmiskais klīrenss un īsāks eliminācijas pusperiods. Starp pacientiem, kam bija ciroze, smēķētāju bija vairāk (4/6; 67%) nekā starp pacientiem, kam nebija aknu darbības traucējumu (0/3; 0%).

Smēķēšana

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 stundas) un klīrenss bija mazāks (18,6 un 27,7 l/h).

Olanzapīna plazmas klīrenss ir mazāks gados vecākām personām, sievietēm un nesmēķētājiem, attiecīgi salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, vīriešiem un smēķētājiem. Tomēr vecuma, dzimuma un smēķēšanas ietekmes uz olanzapīna klīrensu un eliminācijas pusperiodu nozīmīgums ir niecīgs, salīdzinot ar vispārējām individuālām atšķirībām pacientu vidū.

Pētījumā ar baltās rases pārstāvju, japāņu un ķīniešu izcelsmes indivīdiem olanzapīna farmakokinētikas raksturlielumi neatšķirās.

Pediatriskā populācija

Pusaudži (vecumā no 13 līdz 17 gadiem): olanzapīna farmakokinētika ir līdzīga pusaudžiem un pieaugušajiem. Klīniskajos pētījumos olanzapīna vidējā iedarbība pusaudžiem bija par apmēram 27 % lielāka. Demogrāfiskās atšķirības starp pusaudžiem un pieaugušajiem ietver mazāku vidējo ķermeņa masu, un pusaudžu vidū bija mazāk smēķētāju. Šie faktori, iespējams, ietekmē lielāko vidējo iedarbību, kura tika novērota pusaudžiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūts (pēc vienreizējas devas) toksiskums

Grauzējiem perorāla toksiskuma izpausmes bija tādas pašas, kādas vērojamas spēcīgu neiroleptisko līdzekļu grupā: hipoaktivitāte, koma, tremors, kloniski krampji, siekalošanās un palēnināta ķermeņa masas palielināšanās. Vidējās letālās devas bija aptuveni 210 mg/kg (pelēm) un 175 mg/kg (žurkām). Suņiem pēc vienreizēju perorālu līdz 100 mg/kg devu lietošanas nāve neiestājās. Klīniskās izpausmes bija sedācija, ataksija, tremors, paātrināta sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, mioze un anoreksija. Pērtiķiem vienreizēju līdz 100 mg/kg devu lietošana izraisīja prostrāciju un lielākas devas – daļēju apziņas zudumu.

Atkārtotu devu toksiskums

Līdz 3 mēnešus ilgos pētījumos ar pelēm un līdz 1 gadu ilgos pētījumos ar žurkām un suņiem galvenās blakusparādības bija CNS nomākums, antiholīnērgiskas izpausmes un perifēriski hematoloģiski traucējumi. Pret CNS nomākumu radās tolerance. Lielu devu lietošana izraisīja samazinātus augšanas rādītājus. Žurkām, atbilstoši palielinātam prolaktīna līmenim, radās pārejošas izpausmes, piemēram, olnīcu un dzemdes masas samazināšanās un morfoloģiskas maksts epitēlija un krūts dziedzeru pārmaiņas.

Hematoloģiskais toksiskums

Ietekme uz hematoloģiskiem raksturlielumiem tika novērota visām sugām, to vidū no devas lieluma atkarīga cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās pelēm un nespecifiska cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās žurkām, tomēr citotoksiska ietekme uz kaulu smadzenēm netika atklāta. Dažiem suņiem, kas tika ārstēti ar 8 vai 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [AUC] bija 12 – 15 reizes lielāka par to, kāda rodas cilvēkam pēc 12 mg devas lietošanas) radās pārejoša neitropēnija, trombocitopēnija vai anēmija. Suņiem ar citopēniju nelabvēlīga ietekme uz cilmes vai proliferējošām šūnām kaulu smadzenēs neradās.

Toksiska ietekme uz vairošanos

Pētījumos ar dzīvniekiem olanzapīnam nebija teratogēnas iedarbības. Sedācija traucēja žurku tēviņu pārošanos. Riesta cikli tika traucēti, lietojot 1,1 mg/kg (deva, kas 3 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), reprodukcijas rādītāji tika ietekmēti žurkām, lietojot 3 mg/kg (deva, kas 9 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem). To žurku pēcnācējiem, kurām tika dots olanzapīns, konstatēja augļa attīstības aizkavēšanos un pārejošu pēcnācēju aktivitātes samazināšanos.

Mutagēna ietekme

Olanzapīns neradīja mutagēnu vai klastogēnu ietekmi pilna apjoma standarttestos, tajā skaitā arī baktēriju mutācijas testos un zīdītāju testos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogēna ietekme

Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti pētījumos ar žurkām un pelēm, tika secināts, ka olanzapīns nav kancerogēns.

6. FARMACĒTISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze
Kalcija karmeloze
Sukraloze
Magnija stearāts
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blistera plāksnītes kartona kastītēs pa 28 mutē disperģējamām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/635/012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10.06.2010

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Apotex 20 mg mutē disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mutē disperģējamā tablete satur 20 mg olanzapīna (olanzapine).

Pilnu palīgvielu ar zināmu iedarbību sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mutē disperģējamā tablete

Dzeltenas, apaļas, plakanas tabletes ar radialām malām, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OL" virs „20”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns paredzēts šizofrēnijas ārstēšanai.

Olanzapīns ir efektīvs klīniskā stāvokļa uzlabošanās uzturēšanā ilgstošas terapijas laikā pacientiem, kam bijusi atbilde uz sākumterapiju.

Olanzapīns paredzēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir paredzēts recidīvu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie

Šizofrēnija: Ieteicamā olanzapīna sākuma deva ir 10 mg dienā.

Mānijas epizode: Sākuma deva ir 15 mg vienā dienas devā monoterapijā vai 10 mg dienā kombinētas terapijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bipolāru traucējumu recidīvu profilakse: Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā. Pacientiem, kas olanzapīnu saņēmuši mānijas epizodes ārstēšanai, turpiniet terapiju recidīvu profilaksei tādā pašā devā. Ja rodas jauna mānijas, jaukta vai depresijas epizode, olanzapīna lietošana ir jāturpina (pielāgojot devu, kā nepieciešams), izmantojot papildterapiju, lai saskaņā ar klīniskām indikācijām novērstu garastāvokļa simptomus.

Šizofrēnijas, mānijas epizodes ārstēšanas un bipolāru traucējumu recidīvu profilakses laikā dienas devu var turpmāk pielāgot 5 - 20 mg dienas devas robežās, pamatojoties uz individuālo klīnisko stāvokli. Pārsniegt ieteikto sākuma devu ieteicams tikai pēc atbilstošas atkārtotas klīniskas novērtēšanas. Devu drīkst palielināt ne ātrāk kā ik pēc 24 stundām.

Olanzapīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo uzturs neietekmē uzsūkšanos. Pārtraucot olanzapīna lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski.

Olanzapine Apotex mutē disperģējamā tablete jāieliek mutē, kur tā ātri izšķīdīs siekalās, tādējādi to varēs viegli norīt. No mutes ir grūti izņemt veselu mutē disperģējamo tableti. Mutē disperģējamā tablete ir jāieņem nekavējoties pēc blistera atvēršanas, jo tā ir trausla. Vai arī to var izšķīdināt glāzē, kas pilna ar ūdeni vai citu piemērotu dzērienu (apelsīnu sulu, ābolu sulu, pienu vai kafiju), tieši pirms lietošanas.

Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes ir bioekvivalentas olanzapīna apvalkotajām tabletēm – tām ir līdzīgs absorbcijas ātrums un apjoms. To deva un lietošanas biežums atbilst olanzapīna apvalkoto tablešu devai un lietošanas biežumam. Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes var izmantot olanzapīna apvalkoto tablešu vietā.

Īpašās pacientu grupas

Vecākais gadagājums

Parasti nav indicēta mazākas sākuma devas (5 mg dienā) lietošana, taču tas jāapsver pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem, ja to attaisno klīniskie faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šiem pacientiem jāapsver mazākas sākuma devas (5 mg) lietošana. Vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā (A vai B pakāpes ciroze pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sākuma devai jābūt 5 mg un tā jāpalielina piesardzīgi.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas. Smēķēšana var inducēt olanzapīna metabolismu. Ieteicama klīniskā uzraudzība un, ja nepieciešams, var apsvērt olanzapīna devas palielināšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mazākas sākuma devas nepieciešamība jāapsver pacientiem, kam ir vairāku faktoru kombinācija (sieviešu dzimums, liels vecums, nesmēķēšana), kas var palēnināt metabolismu. Ja šiem pacientiem indicēta devas palielināšana, tā jāveic piesardzīgi.

Ja nepieciešama devas palielināšana par 2,5 mg, jāizmanto Olanzapine Apotex apvalkotās tabletes.

(Skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav informācijas par drošumu un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots ķermeņa masas pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Pacienti ar zināmu šaura leņķa glaukomas risku.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotisko līdzekļu terapijas laikā pacienta klīniskais stāvoklis var uzlaboties pēc vairākām dienām vai dažām nedēļām. Šajā laikā pacients rūpīgi jānovēro.

Ar demenci saistīta psihoze un/vai uzvedības traucējumi

Olanzapīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, sakarā ar palielināto mirstību un lielāku cerebrovaskulāro traucējumu iespējamību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (6 – 12 nedēļas) gados veciem pacientiem (vidējais vecums 78 gadi) ar demenci un/vai uzvedības traucējumiem nāves gadījumu skaits ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem bija divreiz lielāks nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (attiecīgi 3,5 % un 1,5 %). Palielinātais nāves

gadījumu skaits nebija saistīts ar olanzapīna devu (vidējā dienas deva 4,4 mg) vai ārstēšanas ilgumu. Riska faktori, kas var predisponēt šo pacientu grupu palielinātai mirstībai, ir vecums > 65 gadiem, disfāģija, sedācija, nepareizs uzturs, kā arī dehidratācija, plaušu slimības (piem., pneimonija ar aspirāciju vai bez tās) vai vienlaicīga benzodiazepīnu lietošana. Tomēr ar olanzapīnu ārstētu pacientu miršanas gadījumu skaits salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, bija lielāks neatkarīgi no šiem riska faktoriem.

Tajos pašos klīniskajos pētījumos tika ziņots par cerebrovaskulārām blakusparādībām (CVBP, piemēram, insultu, pārejošiem išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem), tostarp letāliem gadījumiem. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem CVBP gadījumu skaits bija trīs reizes lielāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (attiecīgi 1,3 % un 0,4 %). Visiem ar olanzapīnu un placebo ārstētajiem pacientiem, kam radās cerebrovaskulāri traucējumi, iepriekš bija riska faktori. Vecums > 75 gadiem un vaskulāra/jaukta demence tika atzīti par riska faktoriem, kas ārstēšanas ar olanzapīnu laikā var izraisīt CVBP. Olanzapīna iedarbība šajos pētījumos netika noteikta.

Parkinsona slimība

Olanzapīna lietošana dopamīna agonistu izraisītas psihozes ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību nav ieteicama. Klīniskos pētījumos ļoti bieži un biežāk nekā lietojot placebo ziņots par parkinsonisma simptomu un halucināciju pastiprināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), un olanzapīns psihotisko simptomu ārstēšanā nebija efektīvāks par placebo. Šajos pētījumos pacientu stāvoklis vispirms tika stabilizēts ar mazāko efektīvo pretparkinsonisma līdzekli (dopamīna agonista) devu, un pētījuma laikā pretparkinsonisma līdzekli un tā devu nedrīkstēja mainīt. Olanzapīna lietošanu sāka ar 2,5 mg dienā un titrēja maksimāli līdz 15 mg dienā pēc pētnieka ieskatiem.

Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (ĻNS)

ĻNS ir iespējami dzīvībai bīstams stāvoklis, ko izraisa antipsihotiski līdzekļi. Lietojot olanzapīnu, retos gadījumos arī ziņots par ĻNS rašanos. ĻNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiski traucējumi un veģetatīvās nervu sistēmas labilitātes izpausmes (mainīgs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, pastiprināta svīšana un sirds ritma traucējumi). Citas izpausmes var būt paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam tiek konstatētas ĻNS pazīmes vai simptomi vai neskaidras cilmes izteikts drudzis bez citām ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī olanzapīna, lietošana.

Hiperglikēmija un diabēts

Retāk ziņots par hiperglikēmiju un/vai jau esoša cukura diabēta paasinājumu, kas reizēm saistīts ar ketoacidozi vai komu, to vidū arī par dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos ziņots par iepriekš bijušu palielinātu ķermeņa masu, kas var būt predisponējošs faktors. Ieteicams atbilstīgs klīniskais monitorings saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī Olanzapine Apotex, jānovēro, vai nerodas hiperglikēmijas pazīmes un simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacientus ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jāuzrauga, vai nepasliktinās glikēmijas kontrole. Regulāri jāpārbauda ķermeņa masa.

Lipīdu izmaiņas

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu, novēroja nevēlamas lipīdu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu Nevēlamās blakusparādības). Lipīdu izmaiņu gadījumā jārikojas atbilstoši klīniskajai ainai, īpaši pacientiem ar dislipidēmiju un cilvēkiem ar dislipidēmijas riska faktoriem. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar jebkuriem antipsihotiskiem līdzekļiem, arī Olanzapine Apotex, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām.

Antiholīnērgiska aktivitāte

Olanzapīnam *in vitro* pierādīta antiholīnērgiska aktivitāte, tomēr klīnisko pētījumu pieredze atklāja retas ar šo darbību saistītas izpausmes. Taču, tā kā klīniskā pieredze par olanzapīna lietošanu pacientiem ar blakusslimībām ir ierobežota, jāievēro piesardzība, ordinējot medikamentu pacientiem ar prostatas hipertrofiju, paralītisku ileusu vai līdzīgām slimībām.

Aknu darbība

Bieži, īpaši ārstēšanas sākumā, konstatēta pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu, alanīna transferāzes (AlAT) un aspartāta transferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās. Jāievēro piesardzība un jānodrošina turpmākie novērojumi pacientiem ar paaugstinātu AlAT un/vai AsAT līmeni, aknu bojājuma pazīmēm un simptomiem, iepriekš bijušām slimībām, kas saistītas ar funkcionāliem aknu traucējumiem, un pacientiem, kas tiek ārstēti ar iespējami hepatotoksiskiem preparātiem. Gadījumos, kad diagnosticēts hepatīts (ieskaitot hepatocelulārus, holestātiskus vai jauktus aknu bojājumus), olanzapīna terapija jāpārtrauc.

Neitropēnija

Jāievēro piesardzība pacientiem ar jebkuras cilmes mazu leukocītu un/vai neitrofilu skaitu, pacientiem, kas saņem zināmas neitropēniju izraisošas zāles, pacientiem ar zāļu izraisītu kaulu smadzeņu funkcijas nomākumu/toksicitāti anamnēzē, pacientiem ar blakusslimību, staru vai ķīmijterapijas izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu un pacientiem ar hipereozinofiliju vai mieloproliferatīvu slimību. Vienlaikus lietojot olanzapīnu un valproātu, bieži ziņots par neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Reti ($\geq 0,01\%$ un $< 0,1\%$) pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

QT intervāls

Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu (salīdzinot ar placebo grupu), reti ($0,1\%$ līdz 1%) tika novērota klīniski nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās (Fridericia QT korekcija $[QTcF] \geq 500$ msec jebkurā laikā no pētījuma sākuma pacientiem ar sākotnējo $QTcF < 500$ msec). Tomēr, jāievēro piesardzība, lietojot olanzapīnu kopā ar medikamentiem, kas pagarina QTc intervālu, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem, pacientiem ar iedzimtu gara QT sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju.

Trombembolija

Ļoti reti ($< 0,01\%$) ir ziņots par īslaicīgu saistību starp olanzapīna terapiju un venozo trombemboliju. Nav konstatēta cēloniska saistība starp venozo trombemboliju un olanzapīna terapiju. Tomēr, ņemot vērā to, ka šizofrēnijas pacientiem bieži ir novērojami iegūti venozās trombembolijas riska faktori, ir jāapzina visi iespējamie riska faktori, kas varētu izraisīt venozo trombemboliju (piem., pacienta imobilizācija), un jānodrošina atbilstoša profilakse.

Vispārīgā ietekme uz CNS

Tā kā olanzapīnam ir primāra ietekme uz CNS, jāievēro piesardzība, ja to lieto kombinācijā ar citiem centrālās darbības līdzekļiem un alkoholu. Tā kā olanzapīnam *in vitro* raksturīgs dopamīna antagonisms, tas var darboties pretēji tiešu un netiešu dopamīna agonistu iedarbībai.

Krampji

Olanzapīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai kas pakļauti krampju sliekšni pazeminošu faktoru ietekmei. Pacientiem, kas lieto olanzapīnu, par krampju rašanos ziņots retāk. Lielākai daļai šo pacientu tika ziņots par krampjiem anamnēzē vai krampju riska faktoriem.

Tardīvā diskinēzija

Salīdzinot pētījumos, kas ilga vienu gadu vai mazāk, olanzapīns statistiski nozīmīgi mazāk izraisīja diskinēzijas, kam nepieciešama ārstēšana. Tomēr tardīvās diskinēzijas risks palielinās ilgstošas terapijas laikā, tādēļ jāapsver devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana, ja pacientam olanzapīna terapijas laikā rodas tardīvās diskinēzijas simptomi. Pēc terapijas pārtraukšanas šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat rasties.

Posturāla hipotensija

Klīniskos pētījumos ar vecāka gadagājuma pacientiem, kas lietoja olanzapīnu, dažkārt tika novērota posturāla hipotensija. Pacientiem pēc 65 gadu vecuma ieteicams regulāri mērīt asinsspiedienu.

Pēkšņa kardiāla nāve

Pēcreģistrācijas ziņojumos par olanzapīnu ziņots par pēkšņas kardiālas nāves gadījumiem pacientiem, kas lietoja olanzapīnu. Retrospektīvā novērojošā kohortu pētījumā iespējamais pēkšņas kardiālas nāves risks pacientiem, kas ārstēti ar olanzapīnu, bija apmēram divas reizes lielāks nekā risks pacientiem, kas nelietoja antipsihotiskas zāles. Pētījumā olanzapīna radītais risks bija līdzīgs apkopotā analizē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediātriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp ķermeņa masas pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamā olanzapīnu ietekmējošā mijiedarbība

Tā kā olanzapīnu metabolizē CYP1A2, vielas, kas var specifiski inducēt vai inhibēt šo izoenzīmu, var ietekmēt olanzapīna farmakokinētiku.

CYP1A2 indukcija

Olanzapīna metabolismu var inducēt smēķēšana un karbamazepīns, kas var izraisīt olanzapīna koncentrācijas pazemināšanos. Novērota tikai neliela vai mēreni izteikta olanzapīna klīrensa palielināšanās. Klīniskās sekas varētu būt nelielas, taču nepieciešamības gadījumā ieteicama klīniska novērošana un olanzapīna devas palielināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 inhibīcija

Novērots, ka fluvoksamīns – specifisks CYP1A2 inhibitors – stipri kavē olanzapīna metabolismu. Pēc fluvoksamīna lietošanas olanzapīna C_{max} palielinājās vidēji par 54 % nesmēķējošām sievietēm un par 77 % smēķējošiem vīriešiem. Olanzapīna LZL palielinājās attiecīgi par 52 % un 108 %. Pacientiem, kas lieto fluvoksamīnu vai kādu citu CYP1A2 inhibitoru, piemēram, ciprofloksacīnu, jāapsver mazākas olanzapīna sākuma devas lietošana. Ja tiek sākota ārstēšana ar CYP1A2 inhibitoru, jāapsver olanzapīna devas samazināšanas nepieciešamība.

Samazināta bioloģiskā pieejamība

Aktivētā ogle samazina iekšķīgi lietota olanzapīna bioloģisko pieejamību par 50 – 60 %, un tā jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc olanzapīna lietošanas.

Nav novērots, ka fluoksetīns (CYP2D6 inhibitors), atsevišķas antacīdu (alumīnija, magnija) vai cimetidīna devas nozīmīgi ietekmētu olanzapīna farmakokinētiku.

Olanzapīna spēja ietekmēt citas zāles

Olanzapīns var darboties pretēji tiešas un netiešas darbības dopamīna agonistiem.

Olanzapīns *in vitro* neinhibē galvenos CYP450 izoenzīmus (piemēram, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Tāpēc nav gaidāma īpaša mijiedarbība, kā apstiprināts *in vivo* pētījumos, kur netika novērota šādu aktīvo vielu metabolisma kavēšana: tricikliskie antidepresanti (pārstāv galvenokārt CYP2D6 ceļu), varfarīns (CYP2C9), teofilīns (CYP1A2) un diazepāms (CYP3A4 un 2C19).

Olanzapīnam nav novērota mijiedarbība, lietojot kopā ar litiju vai biperidēnu.

Valproāta plazmas līmeņa terapeitiska kontrole neliecināja, ka pēc vienlaicīgas olanzapīna lietošanas sākšanas valproāta deva būtu jāpielāgo.

Vispārīga ietekme uz CNS

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto alkoholu vai medikamentus, kuri izraisa centrālās nervu sistēmas nomākumu.

Olanzapīnu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai pacientiem ar Parkinsona slimību un demenci (skatīt 4.4. apakšpunktu).

QTc intervāls

Jāuzmanās, lietojot olanzapīnu vienlaicīgi ar zālēm, kuras palielina QTc intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu grūtniecēm. Pacientes jābrīdina, ka, olanzapīna terapijas laikā iestājoties grūtniecībai vai plānojot to, tas jāpaziņo ārstam. Tā kā lietošanas pieredze cilvēkiem ir ierobežota, šīs zāles grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais terapijas guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā olanzapīna) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Pētījumā veselām sievietēm zīdīšanas periodā olanzapīns izdalījās mātes pienā. Aprēķināts, ka vidējā līdzsvara koncentrācija (mg/kg) zīdāinim bija 1,8 % no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

Fertilitāte

Ietekme uz fertilitāti nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu par preklīniskajiem datiem par drošumu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā olanzapīns var izraisīt miegainību un reiboni, pacientiem jāiesaka uzmanīties, strādājot ar mehānismiem, arī vadot transportlīdzekļus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Pieaugušie

Visbiežāk ($\geq 1\%$ pacientu) novērotās blakusparādības, kas radās olanzapīna lietošanas laikā klīniskos pētījumos, bija miegainība, ķermeņa masas palielināšanās, eozinofīlija, paaugstināts prolaktīna, holesterīna, glikozes un triglicerīdu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu), glikozūrija, palielināta apetīte, reibonis, akatīzija, parkinsonisms, leukopēnija, neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu), diskinēzija, ortostatiska hipotensija, antiholīnērgiskas ietekmes, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, augsta gammaglutamiltransferāzes koncentrācija, augsta urīnskābes koncentrācija, augsta kreatīna fosfokināzes koncentrācija un tūska.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā uzskaitītas blakusparādības un laboratoriskie izmeklējumi, kas iegūti no spontānajiem ziņojumiem un klīniskajiem pētījumiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
	Eozinofilija Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹	
Imūnās sistēmas traucējumi				
		Paaugstināta jutība ¹¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Ķermeņa masas pieaugums ¹	Paaugstināts holesterīna līmenis ^{2,3} Paaugstināts glikozes līmenis ⁴ Paaugstināts triglicerīdu līmenis ^{2,5} Glikozūrija Pastiprināta ēstgriba	Diabēta attīstīšanās vai paasinājums, kas dažkārt saistīts ar ketoacidozi vai komu, ieskaitot dažus gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Nervu sistēmas traucējumi				
Miegainība	Reibonis Akatīzija ⁶ Parkinsonisms ⁶ Diskinēzija ⁶	Krampji, kur lielākajā daļā gadījumu tika ziņots par krampjiem vai krampju riska faktoriem anamnēzē ¹¹ Distonija (tostarp acs ābola neapzinātas kustības) ¹¹ Tardīvā diskīnēzija ¹¹ <u>Amnēzija</u> ⁹ Dizartrijs Stostīšanās ¹¹ Nemierīgo kāju sindroms ¹¹	Laundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7 12}	
Sirds funkcijas traucējumi				
		Bradikardija QT _c intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ventrikulāra tahikardija/fibrilācija, pēkšņa nāve (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Ortostatiska			Trombembolija	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
hipotensija ¹⁰			(t.sk. plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze)	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
		Asiņošana no deguna ⁹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	Uzpūsts vēders ⁹ Siekalu hipersekrēcija ¹	Pankreatīts ¹¹	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
	Pārejoša, asimptomātiska aknu aminotransferāžu (ALAT, AsAT) līmeņa paaugstināšanās, īpaši ārstēšanas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu)		Hepatīts (t.sk. hepatocelulāri, holestātiski vai jaukti aknu bojājumi) ¹¹	
Ādas un zemādas audu bojājumi				
	Izsitumi	Fotosensitivitātes reakcijas Matu izkrišana		Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹		
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				
				Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
	Erektīlā disfunkcija vīriešiem Samazināta dzimumtieksme vīriešiem un	Amenoreja Krūšu palielināšanās Galaktoreja sievietēm Ginekomastija/k	Priapisms ¹²	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
	sievietēm	rūšu palielināšanās vīriešiem		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
	Astēnija Nogurums Tūska <u>Drudzis</u> ¹⁰			
Izmeklējumi				
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma glutamiltransferāzes līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis		

¹ Tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās visās sākotnējā ķermeņa masas indeksa (KMI) kategorijās. Pēc īslaicīgas (vidēji 47 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas palielināšanās $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas bija ļoti bieži (22,2 % gadījumu), $\geq 15\%$ no sākotnējās ķermeņa masas – bieži (4,2 % gadījumu) un $\geq 25\%$ - retāk (0,8 % gadījumu). Ļoti bieži pacientiem, kuri preparātu lietoja ilgstoši (vismaz 48 nedēļas), ķermeņa masas palielināšanās bija par $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ un $\geq 25\%$ no sākotnējās ķermeņa masas (attiecīgi 64,4 %, 31,7 % un 12,3 % gadījumu).

² Lipīdu (kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu) līmeņa tukšā dūšā vidējā palielināšanās bija lielāka pacientiem bez lipīdu līmeņa pārmaiņām pētījuma sākumā.

³ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,17$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l). Kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 6,2$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 5,56$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam (≥ 7 mmol/l). Glikozes līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no sākotnējā lieluma ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) līdz augstam (≥ 7 mmol/l) bija ļoti bieži.

⁵ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,69$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l). Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 2,26$ mmol/l) bija ļoti bieži.

⁶ Klīniskajos pētījumos ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem parkinsonismu un distoniju novēroja skaitliski vairāk gadījumos, taču tas statistiski nozīmīgi neatšķīrās no placebo grupas. Ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem retāk nekā ar titrētu haloperidola devu ārstētiem pacientiem novēroja parkinsonismu, akatīziju un distoniju. Tā kā nav detalizētas informācijas par akūtiem un tardīgiem ekstrapiramidāliem kustību traucējumiem individuālās pacientu anamnēzēs, pašlaik nav iespējams secināt, ka olanzapīns mazāk izraisa tardīvo diskinēziju un/vai citus tardīgus ekstrapiramidālus sindromus.

⁷ Pēc pēkšņas olanzapīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem akūtiem simptomiem kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme, slikta dūša vai vemšana.

⁸ Līdz 12 nedēļām ilgos klīniskos pētījumos prolaktīna koncentrācija plazmā pārsniedza normas augšējo robežu apmēram 30 % ar olanzapīnu ārstētu pacientu ar normālu sākotnējo prolaktīna līmeni. Vairumam šo pacientu līmeņa palielināšanās parasti bija neliela un normas augšējo robežu nepārsniedza vairāk nekā divas reizes.

⁹ Nevēlamā blakusparādība identificēta klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē.

¹⁰ Vērtējot pēc klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē, noteiktajām vērtībām.

¹¹ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

¹² Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts atbilstoši 95% ticamības intervāla augšējai robežai, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

Ilgstoša lietošana (vismaz 48 nedēļas)

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas ķermeņa masas, kā arī glikozes, kopējā/ZBL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa palielināšanās izmaiņas. Pieaugušajiem pēc 9 - 12 mēnešu ārstniecības kursa vidējā glikozes līmeņa asinīs palielināšanās kļuva lēnāka pēc aptuveni 4 - 6 mēnešiem.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Klīniskos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci olanzapīna lietošana tika saistīta ar lielāku miršanas gadījumu skaitu un cerebrovaskulārām problēmām salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti bieži (> 10 %) šiem pacientiem saistībā ar olanzapīna lietošanu novērotās blakusparādības bija patoloģiska gaita un krišana. Bieži (1 – 10 %) tika novērota pneimonija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, letarģija, eritēma, redzes halucinācijas un urīna nesaturēšana.

Klīniskos pētījumos pacientiem ar zāļu (dopamīna agonista) izraisītu psihozi Parkinsona slimības gadījumā ļoti bieži, un biežāk nekā lietojot placebo, ziņots par parkinsonisma simptomu pastiprināšanos un halucinācijām.

Vienā klīniskā pētījumā pacientiem ar bipolāru māniju kombinēta valproāta un olanzapīna terapija 4,1 % gadījumu izraisīja neitropēniju. Iespējamais veicinošais faktors varētu būt augsts valproāta līmenis plazmā. Olanzapīns, lietots kopā ar litiju vai valproātu, palielināja trīces, mutes sausuma, pastiprinātas ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanās sastopamības biežumu ($\geq 10\%$). Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem. Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divālvārstu, 17,4 % pacientu akūtās ārstēšanas fāzē (līdz 6 nedēļām) ķermeņa masa salīdzinājumā ar sākotnējo palielinājās par $\geq 7\%$. Ilgstoša olanzapīna terapija (līdz 12 mēnešiem) recidīvu profilaksei 39,9 % pacientiem ar bipolāriem traucējumiem bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos par $\geq 7\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav paredzēts bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai.

Lai arī nav veikti klīniskie pētījumi, lai salīdzinātu pusaudžus un pieaugušos, pētījumos ar pusaudžiem iegūtā informācija tika salīdzināta ar informāciju, kura tika iegūta pētījumos ar pieaugušajiem.

Zemāk esošajā tabulā ir apkopotas blakusparādības par kurām biežāk ziņots saistībā ar pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem), salīdzinot ar pieaugušajiem, kā arī blakusparādības, kuras tika

konstatētas tikai īslaicīgos klīniskajos pētījumos ar pusaudžiem. Klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ($\geq 7\%$) ir biežāk novērojama pusaudžiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri preparātu lietoja līdzīgi ilgi. Ķermeņa masas palielināšanās apjoms un to pusaudžu īpatsvars, kuriem bija klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās, bija lielāks, ja preparāts tika lietots ilgstoši (vismaz 24 nedēļas) (salīdzinājumā ar īslaicīgu lietošanu).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> ķermeņa masas pieaugums ¹³ , paaugstināts triglicerīdu līmenis ¹⁴ , pastiprināta ēstgriba. <i>Bieži:</i> paaugstināts holesterīna līmenis ¹⁵
Nervu sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> sedācija (t.sk. hypersomnia, letarģija, miegainība).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Bieži:</i> sausa mute
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> paaugstināts aknu aminotransferāžu (AlAT/AsAT) līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži:</i> pazemināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināts GGT, paaugstināts prolaktīna līmenis plazmā ¹⁶ .

¹³ Pēc īslaicīgas (vidēji 22 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas pieaugums par $\geq 7\%$ no ķermeņa masas (kg) pētījuma sākumā bija ļoti bieži (40,6 % gadījumu), par $\geq 15\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (7,1 % gadījumu) un par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (2,5 % gadījumu). Lietojot preparātu ilgstoši (vismaz 24 nedēļas), 89,4 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$, 55,3 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 15\%$ un 29,1 % pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā.

¹⁴ Novērots normāls līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā ($< 1,016$ mmol/l), kas palielinājās līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l) un triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no normāla pētījuma sākumā ($< 4,39$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l). Ļoti bieži tika konstatētas kopējā holesterīna līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības pētījuma sākumā ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) līdz augstam ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Par paaugstinātu prolaktīna līmeni plazmā tika ziņots 47,4 % pusaudžu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Ļoti bieži vērojami simptomi ($> 10\%$ gadījumu) pārdozēšanas gadījumā ir tahikardija, uzbudinājums/agresivitāte, dizartrijs, dažādi ekstrapiramidāli simptomi un pazemināts apziņas līmenis, kas variē no sedācijas līdz komai.

Citas medicīniski nozīmīgas pārdozēšanas sekas ir delīrijs, krampji, koma, iespējams ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, elpošanas nomākums, aspirācija, hipertensija vai hipotensija, sirds

aritmijas (< 2 % pārdozēšanas gadījumu) un sirds un plaušu funkcijas pārtraukšana. Akūtas pārdozēšanas gadījumā par letālu iznākumu ziņots pat tikai pēc 450 mg lietošanas, taču ziņots arī par izdzīvošanu pēc akūtas pārdozēšanas ar aptuveni 2 g lielu iekšķīgi lietotu olanzapīna devu.

Ārstēšana

Olanzapīnam nav specifiska antidota. Nav ieteicams ierosināt vemšanu. Var būt indicētas standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras (t.i., kuņģa skalošana, aktivētās ogles lietošana). Vienlaikus aktivētās ogles lietošana mazina olanzapīna bioloģisko pieejamību pēc perorālas lietošanas par 50 - 60 %.

Ņemot vērā klīnisko ainu, jā sāk simptomātiska ārstēšana un dzīvībai svarīgo orgānu funkcijas kontrole, to vidū hipotensijas un asinsrites kolapsa ārstēšana un elpošanas uzturēšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskus līdzekļus ar beta agonista darbību, jo beta receptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju. Jāveic sirds un asinsvadu sistēmas nepārtraukta novērošana, lai noteiktu iespējamās aritmijas rašanos. Rūpīga medicīniska uzraudzība un novērošana jāturpina līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiķi, diazepīni, oksazepīni, tiazepīni un oksepīni.
ATĶ kods: N05AH03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānijas un garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiska iedarbība uz daudzām receptoru sistēmām.

Pirmsklīniskos pētījumos olanzapīns izrādīja afinitāti ($K_i < 100$ nM) pret serotonīna 5-HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ receptoriem, dopamīna D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ receptoriem, muskarīnjutīgiem holīnērgiskiem M₁-M₅ receptoriem, α_1 adrenoreceptoriem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāts 5HT, dopamīna un holīnērgisks antagonisms atbilstoši zāļu saistībai ar receptoriem. Olanzapīnam *in vitro* bija raksturīga lielāka afinitāte pret serotonīna 5HT₂ receptoriem, salīdzinot ar afinitāti pret dopamīna D₂ receptoriem, kā arī *in vivo* modeļos lielāka 5HT₂ aktivitāte, salīdzinot ar D₂ aktivitāti. Elektrofizioloģiskie pētījumi pierādīja, ka olanzapīns selektīvi mazina mezolimbisko (A10) dopamīnērgisko neironu uzbudināmību, un tam ir neliela ietekme uz striatāliem (A9) mehānismiem, kas saistīti ar kustību funkcijām. Olanzapīns mazināja nosacītu aizsargreakciju (tests, kas liecina par antipsihotisko aktivitāti), lietojot to tādās mazākās devās, kas neizraisa katepsiju – izpausmi, kas liecina par motorām blakusparādībām. Atšķirībā no dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem olanzapīns pastiprina atbildes reakciju “anksiolītiskā” pārbaudē.

Pozitronu plūsmas tomogrāfijas (PPT) pētījumā veseliem brīvprātīgiem cilvēkiem pēc vienreizējas perorālas devas (10 mg) lietošanas tika atklāts, ka olanzapīns vairāk saista 5HT_{2A} receptorus, salīdzinot ar dopamīna D₂ receptoriem. Turklāt vienfotona emisijas datortomogrāfija (*SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography*) pētījumā šizofrēnijas pacientiem tika atklāts, ka pacientiem, kam olanzapīns rada uzlabošanos, bija mazāk izteikta striatālo D₂ receptoru saistīšana, salīdzinot ar dažiem citiem pacientiem, kam uzlabošanos radīja citi antipsihotiskie līdzekļi vai risperidons, taču pacientu grupā, kam uzlabošanos rada klopazīns, rezultāti bija salīdzināmi.

Klīniskā efektivitāte

Dīvos no diviem ar placebo kontrolētiem pētījumiem un divos no trim ar salīdzināmu medikamentu kontrolētiem pētījumiem, kuros piedalījās vairāk nekā 2900 šizofrēnijas pacientu, kam bija raksturīgi gan “pozitīvi”, gan “negatīvi” simptomi, olanzapīns izraisīja statistiski daudz izteiktāku gan “negatīvo”, gan “pozitīvo” simptomu mazināšanos.

Daudznacionālā, dubultklā, salīdzinošā pētījumā par šizofrēniju, šizoafektīviem un ar tiem saistītiem

traucējumiem, kurā piedalījās 1481 pacients ar dažādas pakāpes asociētas depresijas simptomiem (sākumstāvoklī vidēji 16,6 pēc *Montgomery-Asberg* Depresijas vērtējuma skalas), garastāvokļa pārmaiņu sākotnējo un beigu rezultātu sekundāras analīzes pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos ($p = 0,001$) un olanzapīna (-6,0) pārkumu, salīdzinot ar haloperidolu (-3,1).

Pacientiem ar mānijas vai jauktu bipolāru traucējumu epizodi olanzapīns efektīvāk par placebo un valproāta seminātrija sāli (divalproeksu) mazināja mānijas simptomus 3 nedēļu laikā. Olanzapīnam novēroja arī haloperidola efektivitātei līdzīgus rezultātus pacientu daļas ziņā, kam pēc 6 un 12 nedēļām bija simptomātiska mānijas un depresijas remisija. Papildterapijas pētījumā ar litiju vai valproātu vismaz 2 nedēļas ārstētiem pacientiem 10 mg olanzapīna pievienošana terapijai (kombinēta terapija ar litiju vai valproātu) izraisīja labāku mānijas simptomu mazināšanos pēc 6 nedēļām nekā litija vai valproāta monoterapija.

12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīnu tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai placebo terapijai, olanzapīns statistiski labāk nekā placebo ietekmēja primāros bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumus. Olanzapīns arī statistiski nozīmīgi labāk nekā placebo novērsa gan recidīvu līdz mānijai vai recidīvu līdz depresijai.

Otrā 12 mēnešu recidīvu profilakses pētījumā pacientiem mānijas epizodē, kam ar olanzapīna un litija kombināciju tika sasniegta remisija un kas tad tika nejaušināti iedalīti olanzapīna vai litija monoterapijai, olanzapīns nebija statistiski pārkāps par litiju ietekmē uz bipolāru traucējumu recidīva raksturlielumiem (olanzapīns 30,0 %, litijs 38,3 %; $p = 0,055$).

18 mēnešu vienlaicīgas terapijas pētījumā pacientiem mānijas vai jauktā epizodē, kuru stāvoklis stabilizēts ar olanzapīnu kopā ar garastāvokļa stabilizētāju (litiju vai valproātu), ilgstoša olanzapīna un litija vai valproāta vienlaicīga lietošana nebija statistiski pārkāps par litiju vai valproātu, aizkavējot bipolāru traucējumu recidīvu, kas definēts saskaņā ar sindromiskiem (diagnostiskiem) kritērijiem.

Pediatriskā populācija

Kontrolētās efektivitātes dati par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežoti, tie iegūti īstermiņa pētījumos ārstējot šizofrēniju (6 nedēļas) un ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistīto māniju (3 nedēļas), pētījumā iesaistot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem ķermeņa masas pieaugums bija ievērojami lielāks. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pusaudžiem bija vairāk izmaiņu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un prolaktīna līmenī tukšā dūšā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Nav kontrolētu datu par iedarbības uzturēšanu vai drošumu ilgtermiņā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par drošumu ilgtermiņā ir sākotnēji ierobežota ar datiem, kas iegūti atvērtā tipa, nekontrolētajos pētījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes ir bioekivalentas olanzapīna apvalkotajām tabletēm – tām ir līdzīgs absorbcijas ātrums un apjoms. Olanzapīna mutē disperģējamās tabletes var izmantot olanzapīna apvalkoto tablešu vietā.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas olanzapīns labi uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 5 - 8 stundu laikā. Uzsūkšanos neietekmē uzturs. Absolūtā perorālā bioloģiskā pieejamība, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, nav noteikta.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā aptuveni 7–1 000 ng/ml ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 93% olanzapīna. Olanzapīns galvenokārt saistās ar albumīniem un skābajiem α_1 glikoproteīniem.

Biotransformācija

Olanzapīns tiek metabolizēts aknās konjugācijas un oksidācijas veidā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir 10-N-glikuronīds, kas nešķērso hemoencefālisko barjeru. Citohromi P450-CYP1A2 un

P450-CYP2D6 veicina N-dezmetil- un 2-hidroksimetilmetabolītu veidošanos, kuriem pētījumos ar dzīvniekiem *in vivo* noteikti izteikti mazāka farmakoloģiskā aktivitāte nekā olanzapīnam. Galvenā farmakoloģiskā darbība piemīt sākotnējai zāļu vielai olanzapīnam.

Eliminācija

Pēc perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem vidējais beigu eliminācijas pusperiods bija atkarīgs no vecuma un dzimuma.

Veseliem vecāka gadagājuma cilvēkiem (sākot no 65 gadu vecuma), salīdzinot ar jaunākiem cilvēkiem, vidējais eliminācijas pusperiods bija paildzināts (51,8 un 33,8 stundas) un klīrenss bija samazināts (17,5 un 18,2 l/h). Farmakokinētikas pārmaiņas, kādas tika novērotas vecāka gadagājuma pacientiem, bija cita vecuma pacientiem novērotās robežās. 44 šizofrēnijas pacientiem pēc 65 gadu vecuma 5 - 20 mg dienas devas lietošana neizraisīja atšķirīgas blakusparādības.

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, vidējais eliminācijas periods bija nedaudz paildzināts (36,7 un 32,3 stundas) un klīrenss bija samazināts (18,9 un 27,3 l/h). Tomēr olanzapīnam (5 - 20 mg) pierādīta līdzīgs lietošanas drošums kā sieviešu kārtas (n=467), tā arī vīriešu kārtas pacientiem (n=869).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) un veseliem cilvēkiem nebija nozīmīgu eliminācijas pusperioda vidējā ilguma (37,7 un 32,4 stundas) vai klīrensa (21,2 un 25,0 l/h) atšķirību. Masu līdzsvara pētījumā noskaidrots, ka apmēram 57 % radioaktīvi iezīmētā olanzapīna izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā.

Aknu darbības traucējumi

Nelielā pētījumā par aknu darbības traucējumu ietekmi uz 6 pacientiem ar klīniski nozīmīgu cirozi (A pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 5] un B pakāpes cirozi pēc Child-Pugh klasifikācijas [n = 1]) atklāts, ka šie traucējumi maz ietekmē 2,5–7,5 mg perorāli lietotas olanzapīna devas farmakokinētiku. Salīdzinājumā ar pacientiem (n = 3), kam nebija aknu darbības traucējumu, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nedaudz paātrināts sistēmiskais klīrenss un īsāks eliminācijas pusperiods. Starp pacientiem, kam bija ciroze, smēķētāju bija vairāk (4/6; 67%) nekā starp pacientiem, kam nebija aknu darbības traucējumu (0/3; 0%).

Smēķēšana

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 stundas) un klīrenss bija mazāks (18,6 un 27,7 l/h).

Olanzapīna plazmas klīrenss ir mazāks gados vecākām personām, sievietēm un nesmēķētājiem, attiecīgi salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, vīriešiem un smēķētājiem. Tomēr vecuma, dzimuma un smēķēšanas ietekmes uz olanzapīna klīrensu un eliminācijas pusperiodu nozīmīgums ir niecīgs, salīdzinot ar vispārējām individuālām atšķirībām pacientu vidū.

Pētījumā ar baltās rases pārstāvju, japāņu un ķīniešu izcelsmes indivīdiem olanzapīna farmakokinētikas raksturlielumi neatšķirās.

Pediatriskā populācija

Pusaudži (vecumā no 13 līdz 17 gadiem): olanzapīna farmakokinētika ir līdzīga pusaudžiem un pieaugušajiem. Klīniskajos pētījumos olanzapīna vidējā iedarbība pusaudžiem bija par apmēram 27 % lielāka. Demogrāfiskās atšķirības starp pusaudžiem un pieaugušajiem ietver mazāku vidējo ķermeņa masu, un pusaudžu vidū bija mazāk smēķētāju. Šie faktori, iespējams, ietekmē lielāko vidējo iedarbību, kura tika novērota pusaudžiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūts (pēc vienreizējas devas) toksiskums

Grauzējiem perorāla toksiskuma izpausmes bija tādas pašas, kādas vērojamas spēcīgu neiroleptisko līdzekļu grupā: hipoaktivitāte, koma, tremors, kloniski krampji, siekalošanās un palēnināta ķermeņa masas palielināšanās. Vidējās letālās devas bija aptuveni 210 mg/kg (pelēm) un 175 mg/kg (žurkām). Suņiem pēc vienreizēju perorālu līdz 100 mg/kg devu lietošanas nāve neiestājās. Klīniskās izpausmes bija sedācija, ataksija, tremors, paātrināta sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, mioze un anoreksija. Pērtiķiem vienreizēju līdz 100 mg/kg devu lietošana izraisīja prostrāciju un lielākas devas – daļēju apziņas zudumu.

Atkārtotu devu toksiskums

Līdz 3 mēnešus ilgos pētījumos ar pelēm un līdz 1 gadu ilgos pētījumos ar žurkām un suņiem galvenās blakusparādības bija CNS nomākums, antiholīnērgiskas izpausmes un perifēriski hematoloģiski traucējumi. Pret CNS nomākumu radās tolerance. Lielu devu lietošana izraisīja samazinātus augšanas rādītājus. Žurkām, atbilstoši palielinātam prolaktīna līmenim, radās pārejošas izpausmes, piemēram, olnīcu un dzemdes masas samazināšanās un morfoloģiskas maksts epitēlija un krūts dziedzeru pārmaiņas.

Hematoloģiskais toksiskums

Ietekme uz hematoloģiskiem raksturlielumiem tika novērota visām sugām, to vidū no devas lieluma atkarīga cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās pelēm un nespecifiska cirkulējošo leukocītu skaita samazināšanās žurkām, tomēr citotoksiska ietekme uz kaulu smadzenēm netika atklāta. Dažiem suņiem, kas tika ārstēti ar 8 vai 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [AUC] bija 12 – 15 reizes lielāka par to, kāda rodas cilvēkam pēc 12 mg devas lietošanas) radās pārejoša neitropēnija, trombocitopēnija vai anēmija. Suņiem ar citopēniju nelabvēlīga ietekme uz cilmes vai proliferējošām šūnām kaulu smadzenēs neradās.

Toksiska ietekme uz vairošanos

Pētījumos ar dzīvniekiem olanzapīnam nebija teratogēnas iedarbības. Sedācija traucēja žurku tēviņu pārošanos. Rieta cikli tika traucēti, lietojot 1,1 mg/kg (deva, kas 3 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), reprodukcijas rādītāji tika ietekmēti žurkām, lietojot 3 mg/kg (deva, kas 9 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem). To žurku pēcnācējiem, kurām tika dots olanzapīns, konstatēja augļa attīstības aizkavēšanos un pārejošu pēcnācēju aktivitātes samazināšanos.

Mutagēna ietekme

Olanzapīns neradīja mutagēnu vai klastogēnu ietekmi pilna apjoma standarttestos, tajā skaitā arī baktēriju mutācijas testos un zīdītāju testos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogēna ietekme

Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti pētījumos ar žurkām un pelēm, tika secināts, ka olanzapīns nav kancerogēns.

6. FARMACĒTISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze
Kalcijs karmeloze
Sukraloze
Magnija stearāts
Bezūdens koloidālais silīcijs dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blistera plāksnītes kartona kastītēs pa 28 un 56 mutē disperģējamām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/635/013-014

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10.06.2010

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora
Portugāle

APL Swift Services (Malta) Ltd.
HF26 Hal Far Industrial Estate,
Hal Far, Birzebbugia,
BBG 3000, Malta.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAI) jāiesniedz šo zāļu PSUR atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 2,5 mg apvalkotās tabletes
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā tabletē ir 2,5 mg olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/635/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Olanzapine Apotex 2,5 mg apvalkotā tablete

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**BLISTERA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 2,5 mg apvalkotās tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Apotex Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 5 mg apvalkotās tabletes
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā tabletē ir 5 mg olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA**

PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Olanzapine Apotex 5 mg apvalkotā tablete

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**BLISTERA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 5 mg apvalkotās tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Apotex Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 7,5 mg apvalkotās tabletes
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā tabletē ir 7,5 mg olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/635/004-005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Olanzapine Apotex 7,5 mg apvalkotā tablete

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**BLISTERA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 7,5 mg apvalkotās tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Apotex Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 10 mg apvalkotās tabletes
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā tabletē ir 10 mg olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Olanzapine Apotex 10 mg apvalkotā tablete

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**BLISTERA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 10 mg apvalkotās tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Apotex Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 5 mg mutē disperģējamās tabletes
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā tabletē ir 5 mg olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 mutē disperģējamās tabletes
56 mutē disperģējamās tabletes
98 mutē disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ielieciet tableti mutē. Tā ātri izšķīdīs siekalās un to varēs norīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Olanzapine Apotex 5 mg mutē disperģējamā tablete

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**BLISTERA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 5 mg mutē disperģējamās tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Apotex Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 10 mg mutē disperģējamās tabletes
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā tabletē ir 10 mg olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 mutē disperģējamās tabletes
56 mutē disperģējamās tabletes
98 mutē disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ielieciet tableti mutē. Tā ātri izšķīdīs siekalās un to varēs norīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Olanzapine Apotex 10 mg mutē disperģejamā tablete

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**BLISTERA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 10 mg mutē disperģējamās tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Apotex Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 15 mg mutē disperģējamās tabletes
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā tabletē ir 15 mg olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 mutē disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ielieciet tableti mutē. Tā ātri izšķīdīs siekalās un to varēs norīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/635/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Olanzapine Apotex 15 mg mutē disperģējamā tablete

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**BLISTERA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 15 mg mutē disperģējamās tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Apotex Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 20 mg mutē disperģējamās tabletes
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā tabletē ir 20 mg olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 mutē disperģējamās tabletes
56 mutē disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ielieciet tableti mutē. Tā ātri izšķīdīs siekalās un to varēs norīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/635/013-014

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Olanzapine Apotex 20 mg mutē disperģējamā tablete

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**BLISTERA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olanzapine Apotex 20 mg mutē disperģējamās tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Apotex Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Olanzapine Apotex 2,5 mg apvalkotās tabletes
Olanzapine Apotex 5 mg apvalkotās tabletes
Olanzapine Apotex 7,5 mg apvalkotās tabletes
Olanzapine Apotex 10 mg apvalkotās tabletes

Olanzapine

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Olanzapine Apotex un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Olanzapine Apotex lietošanas
3. Kā lietot Olanzapine Apotex
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Olanzapine Apotex
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Olanzapine Apotex un kādam nolūkam tās lieto

Olanzapine Apotex satur aktīvo vielu olanzapīnu. Olanzapine Apotex pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antipsihotiskiem līdzekļiem, un tās tiek lietotas, lai ārstētu pacientus, kam ir šādi traucējumi:

- šizofrēnija jeb slimība, kuras simptomi ir neesošu lietu sadzirdēšana, saredzēšana vai sajūšana, maldīgi uzskati, neparasts aizdomīgums un atsvešināšanās. Ar šo slimību slimojoši cilvēki var justies arī nomākti, satraukti vai saspringti;
- mēreni vai ļoti izteiktas mānijas epizodes ar tādiem simptomiem kā uzbudinājums vai eiforija.

Pierādīts, ka Olanzapine Apotex nepieļauj šo simptomu recidīvus pacientiem, kam ir bipolāri traucējumi un kam mānijas epizodes ir reaģējušas uz ārstēšanu ar olanzapīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Olanzapine Apotex lietošanas

Nelietojiet Olanzapine Apotex šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret olanzapīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiska reakcija var izpausties ar izsitumiem, niezi, sejas pietūkumu, lūpu pietūkumu vai aizdusu. Ja tā notiek ar Jums, pasakiet to ārstam;
- ja Jums agrāk diagnosticētas acu problēmas (piemēram, daži glaukomas (palielināts spiediens acī) veidi).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Olanzapine Apotex lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

- Olanzapine Apotex nav ieteicams lietot gados veciem pacientiem ar demenci, jo ir iespējamās nopietnas blakusparādības.
- šī tipa zāles var izraisīt neparastas kustības, galvenokārt sejas vai mēles kustības. Ja Jums rodas

šāds traucējums pēc Olanzapine Apotex lietošanas, izstāstiet to ārstam;

- ļoti retos gadījumos šā tipa zāles izraisa drudzi kopā ar paātrinātu elpošanu, svīšanu, muskuļu stīvumu un miegainību. Ja Jums rodas šādi traucējumi, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- Pacientiem, kuri lietojuši Olanzapine Apotex, ir novērots ķermeņa masas pieaugums. Jums un Jūsu ārstam ir regulāri jāpārbauda Jūsu ķermeņa masa. Ja nepieciešams, apsveriet iespēju griezties pie dietologa vai padoma par diētas plānu.
- Pacientiem, kuri lietojuši Olanzapine Apotex, ir novērots augsts cukura līmenis asinīs un augsts taukvielu (triglicerīdi un holesterīns) līmenis. Jūsu ārstam ir jāveic cukura un attiecīgo taukvielu līmeņa pārbaudes pirms Jūs sākat lietot Olanzapine Apotex un regulāri ārstēšanās laikā.
- Ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem ir bijuši asins recekļi, pastāstiet to ārstam, jo šāda veida zāles ir bijušas saistītas ar asins recekļu veidošanos.

Ja slimojat ar kādu no tālāk minētām slimībām, pastāstiet to ārstam pēc iespējas ātrāk:

- insults vai “mini” insults (īslaicīgi insulta simptomi);
- Parkinsona slimība;
- priekšdziedzera slimība;
- zarnu nosprostošanās (paralītisks ileuss);
- aknu vai nieru slimība;
- asins sastāva pārmaiņas;
- sirds slimība;
- cukura diabēts;
- krampji
- ja Jūs zināt, ka Jums varētu būt sāļu zudums organismā, kā ilgstošas smagas caurejas un vemšanas (slikta dūša) vai diurētiku lietošanas rezultāts.

Ja Jums ir demence, Jums vai Jūsu aprūpētājam/radiniekam jāinformē ārsts, ja Jums kādreiz ir bijis insults vai “mini”insults.

Ja esat vecāks par 65 gadiem, parastai piesardzībai ārsts var kontrolēt jūsu asinsspiedienu.

Bērni un pusaudži

Olanzapine Apotex nedrīkst lietot pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Olanzapine Apotex

Citas zāles Olanzapine Apotex lietošanas laikā lietojiet tikai tad, ja ārsts Jums to atļāvis. Lietojot Olanzapine Apotex kombinācijā ar antidepresantiem vai zālēm, ko lieto trauksmes mazināšanai vai lai atvieglotu iemigšanu (trankvilizatoriem), Jūs varat būt miegains.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt ārstam, ka lietojat:

- zāles Parkinsona slimības ārstēšanai;
- karbamazepīnu (pretepilepsijas līdzeklis un garastāvokļa stabilizētājs), fluvoksamīnu (antidepresants) vai ciprofloksacīnu (antibiotisks līdzeklis), jo var būt jāmaina Jums nozīmētā Olanzapine Apotex deva.

Olanzapine Apotex kopā ar alkoholu

Nedzeriet alkoholiskus dzērienus, ja esat lietojis Olanzapine Apotex, jo Olanzapine Apotex kopā ar alkoholu var izraisīt miegainību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles nedrīkst lietot zīdīšanas laikā, jo nedaudz Olanzapine Apotex var izdalīties mātes pienā.

Jaundzimušajiem bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras lietojušas Olanzapine Apotex pēdējā grūtniecības trimestrī (grūtniecības pēdējos trīs mēnešos), varētu būt šādi simptomi: trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, apgrūtināta elpošana, barības uzņemšanas grūtības. Ja Jūsu bērnam parādās kāds no šiem simptomiem, iespējams Jums nepieciešams sazināties ar Jūsu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot Olanzapine Apotex, pastāv risks, ka varat kļūt miegains. Ja tā notiek, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Informējiet ārstu.

Olanzapine Apotex satur laktozi

Ja ārsts teicis, ka Jums ir kādu cukuru nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Olanzapine Apotex

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts pateiks, cik daudz Olanzapine Apotex tablešu un cik ilgi jālieto. Olanzapine Apotex dienas deva ir no 5 mg līdz 20 mg. Konsultējieties ar ārstu, ja simptomi atjaunojas, taču nepārtrauciet Olanzapine Apotex lietošanu, ja vien ārsts nav to ieteicis.

Olanzapine Apotex tabletes jālieto vienu reizi dienā – kā norādījis ārsts. Mēģiniet lietot tabletes katru dienu vienā un tai pašā laikā. Nav svarīgi, vai jūs tās lietojat ēdienreizē vai citā laikā.

Olanzapine Apotex apvalkotās tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai. Jums jānorij Olanzapine Apotex tabletes veselas, uzdzerot ūdeni.

Ja esat lietojis Olanzapine Apotex vairāk nekā noteikts

Pacienti, kas lietojuši vairāk Olanzapine Apotex, nekā noteikts, ir bijuši šādi simptomi: ātra sirdsdarbība, uzbudinājums/agresivitāte, grūtības runāt, neparastas kustības (īpaši sejas un mēles) un pavājināta apziņa. Citi simptomi var būt akūts apjukums, krampji (epilepsija), koma, drudža, paātrinātas elpošanas, svīšanas, muskuļu stīvuma un miegainības kombinācija, palēnināta elpošana, aspirācija, augsts vai zems asinsspiediens, patoloģisks sirds ritms. Ja Jums ir kāds no iepriekšminētiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai slimnīcu. Parādiet ārstam tablešu paciņu.

Ja esat aizmirsis lietot Olanzapine Apotex

Ieņemiet tabletes līdzko atceraties. Nelietojiet vienā dienā divas devas.

Ja pārtraucat lietot Olanzapine Apotex

Nepārtrauciet tablešu lietošanu tikai tāpēc, ka jūtaties labāk. Ir svarīgi turpināt Olanzapine Apotex tablešu lietošanu tik ilgi, cik ieteicis ārsts.

Pēkšņi pārtraucot Olanzapine Apotex lietošanu, var rasties tādi simptomi kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme vai slikta dūša un vemšana. Ārsts var ieteikt Jums pakāpeniski samazināt devu pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- neparastas kustības (bieža blakusparādība, kas var izpausties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem), kas galvenokārt ietekmē seju vai mēli;
- asins recekļi vēnās (retāka blakusparādība, kas var izpausties līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem), īpaši kāju vēnās (to simptomi ir kāju tūska, sāpes un apsārtums), kas caur asinsvadiem var pārvietoties līdz plaušām, izraisot sāpes krūšu kurvī un apgrūtinātu elpošanu. Ja pamanāt kādus no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību;
- drudzis kopā ar paātrinātu elpošanu, svīšanu, muskuļu stīvumu un miegainību (šīs blakusparādības biežumu pēc pieejamajiem datiem nav iespējams noteikt).

Ļoti biežas blakusparādības (var izpausties vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem) ir ķermeņa masas pieaugums, miegainība un prolaktīna līmeņa paaugstināšanās asinīs. Ārstēšanas sākumā dažiem pacientiem ir iespējams reibonis vai ģībšana (ar lēnu sirdsdarbību), īpaši, pieceloties no guļus vai sēdus stāvokļa. Tas parasti pāriet pats no sevis, taču, ja tā nenotiek, pastāstiet par to ārstam.

Biežas blakusparādības (var izpausties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem) ir dažu asinsskāņu taukvielu līmeņu izmaiņas, kā arī — ārstēšanas sākumā — pārejošs aknu enzīmu vērtību pieaugums; cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs un urīnā, urīnskābes un kreatinīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, pastiprināta izsalkuma sajūta, reibonis, nemiers, trīce, neparastas kustības (diskinēzijas), aizcietējums, sausuma sajūta mutē, izsitumi, spēku izsīkums, spēcīgi izteikts nogurums, ūdens aizture, kura izraisa roku, potīšu vai pēdu pietūkumu drudzis, locītavu sāpes un seksuāla disfunkcija, piemēram, samazināta dzimumtieksme vīriešiem un sievietēm vai erektila disfunkcija vīriešiem.

Retākas blakusparādības (var izpausties līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem) ir paaugstināta jutība (piem., pietūkums mutē un rīklē, nieze, izsitumi), diabēts vai diabēta saasināšanās, reizēm ar ketoacidozi (ketonvielas asinīs un urīnā) vai komu, krampji, kas parasti saistīti ar jau iepriekš bijušiem krampjiem (epilepsiju), muskuļu stīvums vai spazmas (ieskaitot acu kustības), nemierīgo kāju sindromu, runas problēmas, stostīšanās, lēna sirdsdarbība, jutība pret saules gaismu, asiņošana no deguna, vēdera uzpūšanās, siekalošanās, atmiņas zudums vai aizmāršība, urīna nesaturēšana, nespēja urinēt, matu izkrišana, mēnešreižu trūkums vai samazināšanās un vīriešu un sieviešu krūšu dziedzeru pārmaiņas, piemēram, patoloģiska piena veidošanās vai patoloģiska augšana.

Retas blakusparādības, (var izpausties līdz 1 no katriem 1000 cilvēkiem) ir normālas ķermeņa temperatūras pazemināšanās, sirdsdarbības ritma traucējumi, pēkšņa neizskaidrojama nāve, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa asas sāpes vēderā, drudzi un nelabumu, aknu slimība, kas izpaužas kā ādas un acu baltās daļas dzelte, muskuļu slimība, kas izpaužas kā neizskaidrojamas sāpes ilgstoša un/vai sāpīga erekcija.

Ļoti retas blakusparādības ir nopietnas alerģiskas reakcijas, piemēram, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS). Sākotnēji DRESS parādās kā gripai līdzīgi simptomi ar izsitumiem uz sejas un pēc tam ar izplatītiem izsitumiem, augstu temperatūru, palielinātiem limfmezgliem, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, kas atklāts asins analīzēs, un noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanās (eozinofīlija).

Lietojot olanzapīnu, gados veciem pacientiem ar demenci ir iespējams insults, pneimonija, urīna nesaturēšana, kritieni, ļoti liels nogurums, redzes halucinācijas, ķermeņa temperatūras celšanās, ādas apsārtums un grūtības staigāt. Ir ziņots par atsevišķiem nāves gadījumiem šajā konkrētajā pacientu grupā.

Pacientiem ar Parkinsona slimību Olanzapine Apotex var pastiprināt simptomus.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī tieši ziņot par blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Olanzapine Apotex

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Olanzapine Apotex satur

Aktīvā viela ir olanzapīns.

- Katra Olanzapine Apotex 2,5 mg apvalkotā tablete satur 2,5 mg olanzapīna.
- Katra Olanzapine Apotex 5 mg apvalkotā tablete satur 5 mg olanzapīna.
- Katra Olanzapine Apotex 7,5 mg apvalkotā tablete satur 7,5 mg olanzapīna.
- Katra Olanzapine Apotex 10 mg apvalkotā tablete satur 10 mg olanzapīna.

Citas sastāvdaļas ir (tabletes kodols) laktozes monohidrāts, mikrokristāliska celuloze, kukurūzas ciete, magnija stearāts, (tabletes apvalks) hipromeloze, hidroksipropilceluloze, makrogols 8000, titāna dioksīds (E171).

Olanzapine Apotex ārējais izskats un iepakojums

- Olanzapine Apotex 2,5 mg ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OLA" virs „2.5”.
- Olanzapine Apotex 5 mg ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OLA" virs „5”.
- Olanzapine Apotex 7,5 mg ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OLA" virs „7.5”.
- Olanzapine Apotex 10 mg ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OLA" virs „10”.
- Olanzapine Apotex 2,5 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas 28 tablešu blistera iepakojumos.
- Olanzapine Apotex 7,5 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas 28 un 56 tablešu blistera iepakojumos.
- Olanzapine Apotex 5 mg un 10 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas 28, 56 un 98 tablešu blistera iepakojumos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora
Portugāle

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

България

Apotex Europe B.V.
тел. (31) 35. 542.99. 33

Česká republika

Aurovitas, spol. s r.o.Tel: (420) 234.705.721

Danmark

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Deutschland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Eesti

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ελλάδα

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

España

Aurovitas Spain, S.A.U.Tel: (34)
91.630.86.45

France

NV Apotex SA
Tél: (32) 475.35.40

Hrvatska

Apotex Europe B.V..
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ireland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ísland

Apotex Europe B.V.
Sími: (31) 35. 542.99. 33

Italia

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Κύπρος

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

Latvija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Lietuva

Apotex Europe B.V.
Tel. (31) 35. 542.99. 33

Luxembourg/Luxemburg

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

Magyarország

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Malta

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Nederland

Apotex Nederland B.V.
Tel: (31) 71. 52.43.100

Norge

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Österreich

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.Tel:
(048) 22.311.20.00

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

România

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenská republika

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Suomi/Finland

Apotex Europe B.V.
Puh/Tel: (31) 35. 542.99. 33

Sverige

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

United Kingdom

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Olanzapine Apotex 5 mg mutē disperģējamās tabletes
Olanzapine Apotex 10 mg mutē disperģējamās tabletes
Olanzapine Apotex 15 mg mutē disperģējamās tabletes
Olanzapine Apotex 20 mg mutē disperģējamās tabletes

Olanzapine

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Olanzapine Apotex un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Olanzapine Apotex lietošanas
3. Kā lietot Olanzapine Apotex
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Olanzapine Apotex
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Olanzapine Apotex un kādam nolūkam tās lieto

Olanzapine Apotex satur aktīvo vielu olanzapīnu. Olanzapine Apotex pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antipsihotiskiem līdzekļiem, un tās tiek lietotas, lai ārstētu pacientus, kam ir šādi traucējumi:

- šizofrēnija jeb slimība, kuras simptomi ir neesošu lietu sadzirdēšana, saredzēšana vai sajušana, maldīgi uzskati, neparasts aizdomīgums un atsvešināšanās. Ar šo slimību slimiejoši cilvēki var justies arī nomākti, satraukti vai saspringti;
- mēreni vai ļoti izteiktas mānijas epizodes ar tādiem simptomiem kā uzbudinājums vai eiforija.

Pierādīts, ka Olanzapine Apotex nepieļauj šo simptomu recidīvus pacientiem, kam ir bipolāri traucējumi un kam mānijas epizodes ir reaģējušas uz ārstēšanu ar olanzapīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Olanzapine Apotex lietošanas

Nelietojiet Olanzapine Apotex šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret olanzapīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiska reakcija var izpausties ar izsitumiem, niezi, sejas pietūkumu, lūpu pietūkumu vai aizdusu. Ja tā notiek ar Jums, pasakiet to ārstam;
- ja Jums agrāk diagnosticētas acu problēmas (piemēram, daži glaukomas (palielināts spiediens acī) veidi).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Olanzapine Apotex lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

- Olanzapine Apotex nav ieteicams lietot gados veciem pacientiem ar demenci, jo ir iespējamās nopietnas blakusparādības.

- šī tipa zāles var izraisīt neparastas kustības, galvenokārt sejas vai mēles kustības. Ja Jums rodas šāds traucējums pēc Olanzapine Apotex lietošanas, izstāstiet to ārstam;
- ļoti retos gadījumos šā tipa zāles izraisa drudzi kopā ar paātrinātu elpošanu, svīšanu, muskuļu stīvumu un miegainību. Ja Jums rodas šādi traucējumi, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- Pacientiem, kuri lietojuši Olanzapine Apotex, ir novērots ķermeņa masas pieaugums. Jums un Jūsu ārstam ir regulāri jāpārbauda Jūsu ķermeņa masa. Ja nepieciešams, apsveriet iespēju griezties pie dietologa vai padoma par diētas plānu.
- Pacientiem, kuri lietojuši Olanzapine Apotex, ir novērots augsts cukura līmenis asinīs un augsts taukvielu (triglicerīdi un holesterīns) līmenis. Jūsu ārstam ir jāveic cukura un attiecīgo taukvielu līmeņa pārbaudes pirms Jūs sākat lietot Olanzapine Apotex un regulāri ārstēšanās laikā.
- Ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem ir bijuši asins recekļi, pastāstiet to ārstam, jo šāda veida zāles ir bijušas saistītas ar asins recekļu veidošanos.

Ja slimojat ar kādu no tālāk minētām slimībām, pastāstiet to ārstam pēc iespējas ātrāk:

- insults vai “mini” insults (īslaicīgi insulta simptomi);
- Parkinsona slimība;
- priekšdziedzera slimība;
- zarnu nosprostošanās (paralītisks ileuss);
- aknu vai nieru slimība;
- asins sastāva pārmaiņas;
- sirds slimība;
- cukura diabēts;
- krampji
- ja Jūs zināt, ka Jums varētu būt sāļu zudums organismā, kā ilgstošas smagas caurejas un vemšanas (slikta dūša) vai diurētiku lietošanas rezultāts.

Ja Jums ir demence, Jums vai Jūsu aprūpētājam/radiniekam jāinformē ārsts, ja Jums kādreiz ir bijis insults vai “mini”insults.

Ja esat vecāks par 65 gadiem, parastai piesardzībai ārsts var kontrolēt jūsu asinsspiedienu.

Bērni un pusaudži

Olanzapine Apotex nedrīkst lietot pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Olanzapine Apotex

Citas zāles Olanzapine Apotex lietošanas laikā lietojiet tikai tad, ja ārsts Jums to atļāvis. Lietojot Olanzapine Apotex kombinācijā ar antidepresantiem vai zālēm, ko lieto trauksmes mazināšanai vai lai atvieglotu iemigšanu (trankvilizatoriem), Jūs varat būt miegains.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt ārstam, ka lietojat:

- zāles Parkinsona slimības ārstēšanai;
- karbamazepīnu (pretepilepsijas līdzeklis un garastāvokļa stabilizētājs), fluvoksamīnu (antidepresants) vai ciprofloksacīnu (antibiotisks līdzeklis), jo var būt jāmaina Jums nozīmētā Olanzapine Apotex deva.

Olanzapine Apotex kopā ar alkoholu

Nedzeriet alkoholiskus dzērienus, ja esat lietojis Olanzapine Apotex, jo Olanzapine Apotex kopā ar alkoholu var izraisīt miegainību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles nedrīkst lietot zīdīšanas laikā, jo neliels daudzums Olanzapine Apotex var izdalīties mātes pienā.

Jaundzimušajiem bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras lietojušas Olanzapine Apotex pēdējā grūtniecības trimestrī (grūtniecības pēdējos trīs mēnešos), varētu būt šādi simptomi: trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, apgrūtināta elpošana, barības uzņemšanas grūtības. Ja Jūsu bērnam parādās kāds no šiem simptomiem, iespējams Jums nepieciešams sazināties ar Jūsu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot Olanzapine Apotex, pastāv risks, ka varat kļūt miegains. Ja tā notiek, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Informējiet ārstu.

3. Kā lietot Olanzapine Apotex

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vai cājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts pateiks, cik daudz Olanzapine Apotex tablešu un cik ilgi jālieto. Olanzapine Apotex dienas deva ir no 5 mg līdz 20 mg. Konsultējieties ar ārstu, ja simptomi atjaunojas, taču nepārtrauciet Olanzapine Apotex lietošanu, ja vien ārsts nav to ieteicis.

Olanzapine Apotex tabletes jālieto vienu reizi dienā – kā norādījis ārsts. Mēģiniet lietot tabletes katru dienu vienā un tai pašā laikā. Nav svarīgi, vai jūs tās lietojat ēdienreizē vai citā laikā. Olanzapine Apotex mutē disperģējamās tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Olanzapine Apotex tabletes viegli drūp, tādēļ rīkojieties ar tabletēm uzmanīgi. Neņemiet tabletes ar mitrām rokām, jo tabletes var sadrupt.

Jūs varat arī ielikt tableti glāzē, kas pilnībā piepildīta ar ūdeni, apelsīnu sulu, ābolu sulu, pienu vai kafiju, un samaisīt. Izšķīdinot tableti, daži dzērieni var mainīt krāsu vai kļūt duļķaini. Nekavējoties to izdzeriet.

Ja esat lietojis Olanzapine Apotex vairāk nekā noteikts

Pacientiem, kas lietojuši vairāk Olanzapine Apotex, nekā noteikts, ir bijuši šādi simptomi: ātra sirdsdarbība, uzbudinājums/agresivitāte, grūtības runāt, neparastas kustības (īpaši sejas un mēles) un pavājināta apziņa. Citi simptomi var būt akūts apjukums, krampji (epilepsija), koma, drudža, paaugstināta elpošanas, svīšanas, muskuļu stīvuma un miegainības kombinācija, palēnināta elpošana, aspirācija, augsts vai zems asinsspiediens, patoloģisks sirds ritms. Ja Jums ir kāds no iepriekšminētiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai slimnīcu. Parādiet ārstam tablešu paciņu.

Ja esat aizmirsis lietot Olanzapine Apotex

Neņemiet tabletes līdzko atceraties. Nelietojiet vienā dienā divas devas.

Ja pārtraucat lietot Olanzapine Apotex

Nepārtrauciet tablešu lietošanu tikai tāpēc, ka jūtaties labāk. Ir svarīgi turpināt Olanzapine Apotex tablešu lietošanu tik ilgi, cik ieteicis ārsts.

Pēkšņi pārtraucot Olanzapine Apotex lietošanu, var rasties tādi simptomi kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme vai slikta dūša un vemšana. Ārsts var ieteikt Jums pakāpeniski samazināt devu pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- neparastas kustības (bieža blakusparādība, kas var izpausties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem), kas galvenokārt ietekmē seju vai mēli;
- asins recekļi vēnās (retāka blakusparādība, kas var izpausties līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem), īpaši kāju vēnās (to simptomi ir kāju tūska, sāpes un apsārtums), kas caur asinsvadiem var pārvietoties līdz plaušām, izraisot sāpes krūšu kurvī un apgrūtinātu elpošanu. Ja pamanāt kādus no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību;
- drudzis kopā ar paātrinātu elpošanu, svīšanu, muskuļu stīvumu un miegainību (šīs blakusparādības biežumu pēc pieejamajiem datiem nav iespējams noteikt).

Ļoti biežas blakusparādības (var izpausties vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem) ir ķermeņa masas pieaugums, miegainība un prolaktīna līmeņa paaugstināšanās asinīs. Ārstēšanas sākumā dažiem pacientiem ir iespējams reibonis vai ģībšana (ar lēnu sirdsdarbību), īpaši, pieceloties no guļus vai sēdus stāvokļa. Tas parasti pāriet pats no sevis, taču, ja tā nenotiek, pastāstiet par to ārstam.

Biežas blakusparādības (var izpausties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem) ir dažu asinsskāņu, taukvielu līmeņu izmaiņas, kā arī — ārstēšanas sākumā — pārejošs aknu enzīmu vērtību pieaugums, cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs un urīnā, urīnskābes un kreatinīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, pastiprināta izsalkuma sajūta, reibonis, nemiers, trīce, neparastas kustības (diskinēzijas), aizcietējums, sausuma sajūta mutē, izsitumi, spēku izsīkums, spēcīgi izteikti nogurums, udens aizture, kura izraisa roku, potīšu vai pēdu pietūkumu, drudzis, locītavu sāpes un seksuāla disfunkcija, piemēram, samazināta dzimumtieksme vīriešiem un sievietēm vai erektila disfunkcija vīriešiem.

Retākas blakusparādības (var izpausties līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem) ir paaugstināta jutība (piem., pietūkums mutē un rīklē, nieze, izsitumi), diabēts vai diabēta saasināšanās, reizēm ar ketoacidozi (ketonvielas asinīs un urīnā) vai komu, krampji, kas parasti saistīti ar jau iepriekš bijušiem krampjiem (epilepsiju), muskuļu stīvums vai spazmas (ieskaitot acu kustības), nemierīgo kāju sindromu, runas problēmas, stostīšanās, lēna sirdsdarbība, jutība pret saules gaismu, asiņošana no deguna, vēdera uzpūšanās, siekalošanās, atmiņas zudums vai aizmāršība, urīna nesaturēšana, nespēja urinēt, matu izkrišana, mēnešreizu trūkums vai samazināšanās un vīriešu un sieviešu krūšu dziedzeru pārmaiņas, piemēram, patoloģiska piena veidošanās vai patoloģiska augšana.

Retas blakusparādības (var izpausties līdz 1 no katriem 1000 cilvēkiem) ir normālās ķermeņa temperatūras pazemināšanās, sirdsdarbības ritma traucējumi, pēkšņa neizskaidrojama nāve, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa asas sāpes vēderā, drudzi un nelabumu, aknu slimība, kas izpaužas kā ādas un acu baltās daļas dzelte, muskuļu slimība, kas izpaužas kā neizskaidrojamas sāpes ilgstoša un/vai sāpīga erekcija.

Ļoti retas blakusparādības ir nopietnas alerģiskas reakcijas, piemēram, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS). Sākotnēji DRESS parādās kā gripai līdzīgi simptomi ar izsitumiem uz sejas un pēc tam ar izplatītiem izsitumiem, augstu temperatūru, palielinātiem limfmezgliem, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, kas atklāts asins analīzēs, un noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanās (eozinofīlija).

Lietojot olanzapīnu, gados veciem pacientiem ar demenci ir iespējams insults, pneimonija, urīna nesaturēšana, kritieni, ļoti liels nogurums, redzes halucinācijas, ķermeņa temperatūras celšanās, ādas sasārtums un grūtības staigāt. Ir ziņots par atsevišķiem nāves gadījumiem šajā konkrētajā pacientu grupā.

Pacientiem ar Parkinsona slimību Olanzapine Apotex var pastiprināt simptomus.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī tieši ziņot par blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu

drošumu.

5. Kā uzglabāt Olanzapine Apotex

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Olanzapine Apotex satur

Aktīvā viela ir olanzapīns.

- Katra Olanzapine Apotex 5 mg mutē disperģējamā tablete satur 5 mg olanzapīna.
- Katra Olanzapine Apotex 10 mg mutē disperģējamā tablete satur 10 mg olanzapīna.
- Katra Olanzapine Apotex 15 mg mutē disperģējamā tablete satur 15 mg olanzapīna.
- Katra Olanzapine Apotex 20 mg mutē disperģējamā tablete satur 20 mg olanzapīna.

Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze, kalcija karmeloze, sukraloze, magnija stearāts un bezūdens koloidālais silīcija dioksīds.

Olanzapine Apotex ārējais izskats un iepakojums

Mutē disperģējamā tablete ir speciāls termins, ko izmanto, lai apzīmētu tabletes, kas izšķīst mutē, un tādējādi tās var viegli norīt.

- Olanzapine Apotex 5 mg mutē disperģējamās tabletes ir dzeltenas, apaļas, plakanas ar radialām malām tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OL" virs „5”.
- Olanzapine Apotex 10 mg mutē disperģējamās tabletes ir dzeltenas, apaļas, plakanas ar radialām malām tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OL" virs „10”.
- Olanzapine Apotex 15 mg mutē disperģējamās tabletes ir dzeltenas, apaļas, plakanas ar radialām malām tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OL" virs „15”.
- Olanzapine Apotex 20 mg mutē disperģējamās tabletes ir dzeltenas, apaļas, plakanas ar radialām malām tabletes, kurām vienā pusē iespiests "APO" un otrā pusē – "OL" virs „20”.
- Olanzapine Apotex 5 mg un 10 mg mutē disperģējamās tabletes ir pieejamas 28, 56 un 98 tablešu blistera iepakojumos.
- Olanzapine Apotex 20 mg mutē disperģējamās tabletes ir pieejamas 28 un 56 tablešu blistera iepakojumos.
- Olanzapine Apotex 15 mg mutē disperģējamās tabletes ir pieejamas 28 tablešu blistera iepakojumos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

APL Swift Services (Malta) Ltd.
HF26 Hal Far Industrial Estate,
Hal Far, Birzebbugia,
BBG 3000, Malta.

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

България

Apotex Europe B.V.
тел. (31) 35. 542.99. 33

Česká republika

Aurovitas, spol. s r.o.Tel: (420) 234.705.721

Danmark

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Deutschland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Eesti

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ελλάδα

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: (34) 91.630.86.45

France

NV Apotex SA
Tél: (32) 475.35.40

Hrvatska

Apotex Europe B.V..
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ireland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ísland

Apotex Europe B.V.
Sími: (31) 35. 542.99. 33

Italia

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Κύπρος

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

Latvija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Luxembourg/Luxemburg

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

Magyarország

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Malta

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Nederland

Apotex Nederland B.V.
Tel: (31) 71. 52.43.100

Norge

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Österreich

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.Tel:
(048) 22.311.20.00

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

România

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenská republika

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Suomi/Finland

Apotex Europe B.V.
Puh/Tel: (31) 35. 542.99. 33

Sverige

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

United Kingdom

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Lietuva

Apotex Europe B.V.

Tel. (31) 35. 542.99. 33

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas