

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 2,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg olanzapīna (Olanzapine)

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 80.7 mg laktozes monohidrāta. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotās tabletes ar iespiestu “2,5” vienā pusē un “OLZ” – otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns indicēts šizofrēnijas ārstēšanai.

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

Olanzapīns indicēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir indicēts 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.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots svara pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Vecāka gadagājuma pacienti

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).

Pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem

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.

Dzimums:

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešu kārtas pacientiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas.

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).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/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

Olanzapīns nav reģistrēts ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, un to nav ieteicams izmantot šīs konkrētās pacientu grupas ārstēšanai sakarā ar palielināto mirstību un lielāku cerebrovaskulāro traucējumu iespējamību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (6 – 12 nedēļas) gados vecākiem 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.

Laundabīgais neiroleptiskais simboms (LNS)

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 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, piemēram, glikozes rādītāju noteikšana asinīs pirms 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi gadā pēc tam. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī OLANZAPINE CIPLA, 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, piemēram, pirms, 4, 8 un 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi trijos mēnešos pēc tam.

Lipīdu izmaiņas

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar olanzapīnu, novēroja nevēlamas lipīdu izmaiņas (skatīt 4.8 apakšpunktu). 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 CIPLA, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām, piemēram, pirms, 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi 5 gados pēc tam.

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, AlAT un 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, tāpat kā citu antipsihotisku līdzekļu lietošanas gadījumā, 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

Retāk ($\geq 0,1\%$ un $< 1\%$) 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 iegūtā 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 un pat rasties.

Posturāla hipotensija

Klīniskos pētījumos ar vecāka gadagājuma pacientiem, kas lietoja olanzapīnu, dažkārt tika novērota posturāla hipotensija. Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā, 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 iespējama 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 indicēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp svara pieaugums, metabolisko rādītāju

izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas. Šo blakusparādību ietekme ilgtermiņā nav pētīta un nav zināma (skatīt 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

Laktoze

OLANZAPINE CIPLA tabletes satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pediatriskā populācija

Pētījumi par mijiedarbību ir veikti tikai ar 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 (4.2 apakšpunktu).

CYP1A2 inhibīcija

Novērots, ka fluvoksamīns – specifisks CYP1A2 inhibitors – samazina olanzapīna metabolismu. Pēc fluvoksamīna lietošanas olanzapīna C_{max} palielinājās vidēji par 49% nesmēķējošām sievietēm un par 77% smēķējošiem vīriešiem. Olanzapīna LZL palielinājās atbilstīgi 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* inhibē 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 zīdīšanas periods

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) zīdaiņim bija 1,8% no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par 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

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, anhidroze, blānīgā ietekme, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4 apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmānā 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 biežuma grupā blakusparādības uzskaitītas 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
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
	Eozinofīlija Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹
Imūnās sistēmas traucējumi			
		Paaugstināta jutība ¹¹	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Svara 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 Dizartrija	Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4 apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7,12}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības			
		Elpošana no deguna ⁹	
Sirds funkcijas traucējumi			
		Bradikardija QT _c intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4 apakšpunktu)	Ventrikulāra tahikardija/fibrilācija, pēkšņa nāve (skatīt 4.4 apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Ortostatiska hipotensija ¹⁰		Trombembolija (t.sk. plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze) (skatīt 4.4 apakšpunktu)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	<u>Uzpūsts vēders</u> ⁹	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	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
		reakcijas Matu izkrišana	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹	
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			
	Astēnija Nogurums Tūska Drudzis ¹⁰		
Izmeklējumi			
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ Augsts gamma glutamīltransferāzes līmenis ¹⁰ Augsts urīnskābes līmenis ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis	
			Nav zināmi
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā			
			Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6 apakšpunktu)

¹Tika 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).

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

³Novērots 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.

⁴Novērots 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.

⁵Novērots 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.

⁶Klīniskajos 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 tardīviem ekstrapiramidāliem kustību traucējumiem individuālās pacientu anamnēzēs, pašlaik nav iespējams secināt, ka olanzapīns mazāk izraisa tardīvo diskinēziju un/vai citus tardīvus ekstrapiramidālus sindromus.

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

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

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

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

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

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

Ilgstoša lietošana

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas svārstības, 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 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 arī 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, biežāk ($>10\%$) izraisīja trīci, mutes sausumu, pastiprinātu ēstgribu un ķermeņa masas palielināšanos. Bieži tika ziņots arī par runas

traucējumiem (1 – 10%). Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divālvproeksu, 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 indicēts 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 biežuma grupā blakusparādības ir uzskaitītas to nopietnības pakāpes 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> svara pieaugums ¹³ , paaugstināts triglicerīdu līmenis ¹⁴ , paaugstināta 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 (ALT/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 svara 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.

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: diazepīni, oksazepīni un tiazepīni, ATĶ kods: N05A H03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānijas un parastāvokli 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_{2A} dopamīna un holīnērgisks antagonisms atbilstoši zāļu saistībai ar receptoriem. Olanzapīns *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 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, dubultaklā, salīdzinošā pētījumā par šizofrēniju, šizoafektīviem un ar tiem saistītiem traucējumiem, kurā piedalījās 1481 pacients ar dažādas pakāpes asociētas depresijas simptomiem (sākmstāvoklī 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) pārkāpumu, 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, gan 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

Pieredze par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežota līdz īstermiņā apkopotai informācijai par efektivitāti šizofrēnijas ārstēšanā (6 nedēļas) un ar bipolāriem I traucējumiem saistītās mānijas ārstēšanā (3 nedēļas), aptverot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem svara 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 datu par iedarbības uzturēšanu, un dati par drošību ilgtermiņā ir ierobežoti (skatīt 4.4 un 4.8 apakšpunktu).

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.

Sadalījums

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.

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 līdzīga lietošanas drošība 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 h) 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.

Smēķētāji

Smēķētājiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija paildzināts eliminācijas pusperiods (39,3 h) un samazināts klīrenss (18,0 l/h), līdzīgi nesmēķējošiem veseliem cilvēkiem (attiecīgi 48,8 h un 14,1 l/h).

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

Olanzapīna plazmas klīrenss ir mazāks 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 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

Graudzējiem 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 sirds darbība, 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 toksikums

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 – 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [LZL] 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. Pēcnācija traucēja žurku tēviņu pārošanos. Riesta cikls tika traucēti, lietojot 1,1 mg/kg (deva, kas 3 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), reprodukcijas rādītāji tika ietekmēti žurkām, lietojot 1 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
Kukurūzas ciete
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts

Tabletes apvalks
Opadry II White, kas satur šādas vielas:
Hīpromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Polietilēnglikols 3000
Gliceroltriacetāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Aukstumā presētos alumīnija blisteros, kartona kastītēs pa 28 vai 56 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/07/426/001 – Olanzapine Cipla - 2.5 mg - apvalkotās tabletes - 28 tabletes kastītē.

EU/1/07/426/002 – Olanzapine Cipla - 2.5 mg - apvalkotās tabletes - 56 tabletes kastītē.

9. REĢISTRĀCIJAS PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 14. Novembris

Pārreģistrācijas datums: 2012. gada 01. oktobris

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 Cipla 5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg olanzapīna (Olanzapine)

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 161.3 mg laktozes monohidrāta. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotās tabletes ar iespiestu "OLZ 5" vienā pusē un "NEO" - otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns indicēts šizofrēnijas ārstēšanai.

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

Olanzapīns indicēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir indicēts 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.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots svara pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Vecāka gadagājuma pacienti

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).

Pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem

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.

Dzimums:

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešu kārtas pacientiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas.

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).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/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

Olanzapīns nav reģistrēts ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, un to nav ieteicams izmantot šīs konkrētās pacientu grupas 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 simboms (LNS)

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 izteiktis 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 izmantotā antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām, piemēram, glikozes rādītāju noteikšana asinīs pirms 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi gadā pēc tam. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī OLANZAPINE CIPLA, 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, piemēram, pirms, 4, 8 un 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi trijos mēnešos pēc tam.

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 CIPLA, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām, piemēram, pirms, 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi 5 gados pēc tam.

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, AlAT un 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, tāpat kā citu antipsihotisku līdzekļu lietošanas gadījumā, 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

Retāk ($\geq 0,1\%$ un $< 1\%$) 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 citi 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. Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā, 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 analizē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav indicēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp svara pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas. Šo blakusparādību ietekme ilgtermiņā nav pētīta un nav zināma (skatīt 4.8 un 5.1 apakšpunktus).

Laktoze

OLANZAPINE CIPLA tabletes satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pediatriskā populācija

Pētījumi par mijiedarbību ir veikti tikai ar 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 apakšpunktu 4.4).

QTc intervāls

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

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

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.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par 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

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 triptofāna līmenis (skatīt 4.4 apakšpunktu), glikozūrija, palielināta apetīte, reibonis, akatīzija, parkinsonisms, leukopēnija, neitropēnija (skatīt apakšpunktu 4.4), diskinēzija, ortostatiska hipotensija, antihiolīnērgiskas ietekmes, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4 apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, augsta gamma glutamīltransferāzes 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 biežuma grupā blakusparādības uzskaitītas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
		Paaugstināta jutība ¹¹	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Svara 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> ⁸ Dizartrija	Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4 apakšpunktu) ¹² Pārtikas neapziņas 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) (skatīt 4.4 apakšpunktu)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	<u>Uzpūsts vēders</u> ⁹	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	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
		Matu izkrišana	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹	
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			
	Astēnija Nogurums Tūska Drudzis ¹⁰		
Izmeklējumi			
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma</u> <u>glutamīltransferāzes</u> <u>līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes</u> <u>līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis	
			Nav zināmi
Traucējumi grūtniecības, pēc dzemdību un perinatālajā periodā			
			Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6 apakšpunktu)

¹Tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās visās sākotnējā ķermeņa masas indeksa (ĶMI) 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).

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

³Novērots 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.

⁴Novērots 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.

⁵Novērots 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.

⁶Klīniskajos 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.

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

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

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

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

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

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

Ilgstoša lietošana

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas svārstības, kā arī glikozes līmeņa/ZBL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa palielināšanās izmaiņas. Pieaugušajiem pēc 9-12 mēnešu ārstniecības kursa vidējā glikozes līmeņa asinīs palielināšanās kļuva lēnāka pēc aptuveni 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 arī 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, biežāk ($>10\%$) izraisīja trīci, mutes

sausumu, pastiprinātu ēstgribu un ķermeņa masas palielināšanos. Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem (1 – 10%). Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divālproeksu, 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 indicēts 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 biežuma grupā blakusparādības ir uzskaitītas to nopietnības pakāpes samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> svara 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, miegsaitība).
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 svara 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.

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 nenātrūkta novērošana, lai noteiktu iespējamās aritmijas rašanos. Rūpīga medicīniska uzraudzība un novērošana jāturpina līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: diazepīni, oksazepīni un klazepīni, ATK kods: N05A H03.

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 D₂, D₃, D₄, D₅ receptoriem, muskarīn jutīgiem holīnērgiskiem M₁-M₅ receptoriem, α_1 adrenoreceptoriem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāta 5HT₂, 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 – 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 SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) pētījumā šizofrēnijas pacientiem tika atklāts, ka pacientiem, kam olanzapīns rada uzlabošanu, bija mazāk izteikta striatālo D₂ receptoru saistīšana, salīdzinot ar dažiem citiem pacientiem, kam uzlabošanu radīja citi antipsihotiskie līdzekļi vai risperidons, taču pacientu grupā, kam uzlabošanu 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 (sākmstāvoklī 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

Pieredze par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežota līdz īstermiņā apkopotai informācijai par efektivitāti šizofrēnijas ārstēšanā (6 nedēļas) un ar bipolāriem I traucējumiem saistītās mānijas ārstēšanā (3 nedēļas), aptverot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem svara 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 apakšpunktus). Nav datu par iedarbības uzturēšanu, un dati par drošību ilgtermiņā ir ierobežoti (skatīt 4.4 un 4.8 apakšpunktus).

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.

Sadalījums

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* 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 līdzīga lietošanas drošība 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 h) 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.

Smēķētāji

Smēķētājiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija paildzināts eliminācijas pusperiods (39,3 h) un samazināts klīrenss (18,0 l/h), līdzīgi nesmēķējošiem veseliem cilvēkiem (attiecīgi 48,8 h un 14,1 l/h).

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 h) 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 indivīdu grupām atšķirībām pacientu vidū.

Pētījumā ar baltās rašes japāņu, 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 sirds darbība, 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 toksikums

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 – 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [LZL] 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. Pēcnācēja traucēja žurku tēviņu pārošanos. Riesta cikls tika traucēti, lietojot 1,1 mg/kg (deva, kas 3 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), reprodukcijas rādītāji tika ietekmēti žurkām, lietojot 1 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
Kukurūzas ciete
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts

Tabletes apvalks
Opadry II White, kas satur šādas vielas:
Hīpromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Polietilēnglikols 3000
Gliceroltriacetāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Aukstumā presētos alumīnija blisteros; kartona kastītēs pa 28 vai 56 tabletēm

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/07/426/003 - Olanzapine Cipla - 5 mg - apvalkotās tabletes - 28 tabletes kastītē.

EU/1/07/426/004 - Olanzapine Cipla - 5 mg - apvalkotās tabletes - 56 tabletes kastītē.

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 14. Novembris

Pārreģistrācijas datums: 2012. gada 01. oktobris

10. EKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 7,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 7,5 mg olanzapīna (Olanzapine)

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 242 mg laktozes monohidrāta. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotās tabletes ar iespiestu “OLZ 7,5” vienā pusē un “NEO” – otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns indicēts šizofrēnijas ārstēšanai.

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

Olanzapīns indicēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir indicēts 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.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots svara pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktus).

Vecāka gadagājuma pacienti

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).

Pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem

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.

Dzimums:

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešu kārtas pacientiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas.

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 apakšpunktus).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/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

Olanzapīns nav reģistrēts ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, un to nav ieteicams izmantot šīs konkrētās pacientu grupas 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 simboms (LNS)

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 izteiktis 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 izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām, piemēram, glikozes rādītāju noteikšana asinīs pirms 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi gadā pēc tam. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī OLANZAPINE CIPLA, 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, piemēram, pirms, 4, 8 un 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi trijos mēnešos pēc tam.

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 CIPLA, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām, piemēram, pirms, 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi 5 gados pēc tam.

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, AlAT un 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, tāpat kā citu antipsihotisku līdzekļu lietošanas gadījumā, 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

Retāk ($\geq 0,1\%$ un $< 1\%$) 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 būtīgi 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. Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā, 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 indicēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp svara pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas. Šo blakusparādību ietekme ilgtermiņā nav pētīta un nav zināma (skatīt 4.8 un 5.1 apakšpunktus).

Laktoze

OLANZAPINE CIPLA tabletes satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pediatriskā populācija

Pētījumi par mijiedarbību ir veikti tikai ar 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 izmainīt 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 sāktas ārstēšana ar CYP1A2 inhibitoru, jāapsver olanzapīna devas samazināšanas nepieciešamība.

Samazināta bioloģiskā pieejamība

Aktivētā ogle samazina iekšķīgi lietotā 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 zīdīšanas periods

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, hipertoniiju, hipotoniiju, 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) zīdaiņim bija 1,8% no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par 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

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, anhidrotiska ietekme, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4 apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmānā fosfatāzes koncentrācija, augsta gamma glutamīltransferāzes 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 biežuma grupā blakusparādības uzskaitītas 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
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
	Eozinofīlija Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹
Imūnās sistēmas traucējumi			
		Paaugstināta jutība ¹¹	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Svara 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	Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4 apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7,12}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
		Asināšana no deguna ⁹	
Sirds funkcijas traucējumi			
		Bradikardija QTc 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) (skatīt 4.4 apakšpunktu)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	<u>Uzpūsts vēders</u> ⁹	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	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
		Matu izkrišana	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹	
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			
	Astēnija Nogurums Tūska Drudzis ¹⁰		
Izmeklējumi			
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma</u> <u>glutamīltransferāzes</u> <u>līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes</u> <u>līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis	
			Nav zināmi
Traucējumi grūtniecības, dzimdzību un perinatālajā periodā			
			Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6 apakšpunktu)

¹Tika 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).

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

³Novērots 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.

⁴Novērots 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.

⁵Novērots 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.

⁶Klīniskajos 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.

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

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

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

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

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

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

Ilgstoša lietošana

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas svārstības, 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 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 arī 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. Iespējamaais veicinošais faktors varētu būt augsts valproāta līmenis plazmā. Olanzapīns, lietots kopā ar litiju vai valproātu, biežāk (>10%) izraisīja trīci, mutes sausumu, pastiprinātu ēstgribu un ķermeņa masas palielināšanos. Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem (1 – 10%). Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divalproeksu, 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 indicēts 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 īpatsvirs, kuriem bija klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās, bija lielāks, ja preparāts tika lietots ilgstoši (vismaz 24 nedēļas) (salīdzinājumā ar īslaicīgu lietošanu).

Katrā biežuma grupā blakusparādības ir uzskaitītas to nopietnības pakāpes 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> svara 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 svara 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.

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 atbalstīšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskus līdzekļus ar beta agonistu 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: diazepīni, oksazepīni un tiazepīni, ATK kods: N05A H03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānījis un garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiska iedarbība uz daudzu 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 adrenerģiskiem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāts 5-HT, 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 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 (sākmstāvoklī 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

Pieredze par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežota līdz īstermiņā apkopotai informācijai par efektivitāti šizofrēnijas ārstēšanā (6 nedēļas) un ar bipolāriem I traucējumiem saistītas mānijas ārstēšanā (3 nedēļas), aptverot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem svara 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 apakšpunktus). Nav datu par iedarbības uzturēšanu, un dati par drošību ilgtermiņā ir ierobežoti (skatīt 4.4 un 4.8 apakšpunktus).

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.

Sadalījums

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* 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 līdzīga lietošanas drošība 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 h) 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.

Smēķētāji

Smēķētājiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija paildzināts eliminācijas pusperiods (39,3 h) un samazināts klīrenss (18,0 l/h), līdzīgi nesmēķējošiem veseliem cilvēkiem (attiecīgi 48,8 h un 14,1 l/h).

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 h) 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 indivīdu grupām atšķirībām pacientu vidū.

Pētījumā ar baltās rašes 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, antiholīnerģiskas 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 toksikums

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 – 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [LZL] 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. Pēcnācēja traucēja žurku tēviņu pārošanos. Riesta cikls 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
Kukurūzas ciete
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts

Tabletes apvalks
Opadry II White, kas satur šādas vielas:
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Polietilēnglikols 3000
Gliceroltriacetāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Aukstumā presētos alumīnija blisteros, kartona kastītēs pa 28 vai 56 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/426/005 - Olanzapine Cipla - 7.5 mg - apvalkotās tabletes - 28 tabletes kastītē.

EU/1/07/426/006 - Olanzapine Cipla - 7.5 mg - apvalkotās tabletes - 56 tabletes kastītē.

9. REĢISTRĀCIJAS PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 14. Novembris

Pārreģistrācijas datums: 2012. gada 01. oktobris

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 Cipla 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg olanzapīna (Olanzapine)

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 322.6 mg laktozes monohidrāta. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotās tabletes ar iespiestu “OLZ 10” vienā pusē un “NEO” -otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns indicēts šizofrēnijas ārstēšanai.

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

Olanzapīns indicēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir indicēts 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.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots svara pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktus).

Vecāka gadagājuma pacienti

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).

Pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem

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.

Dzimums:

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešu kārtas pacientiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas.

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 apakšpunktus).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/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

Olanzapīns nav reģistrēts ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, un to nav ieteicams izmantot šīs konkrētās pacientu grupas 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 simboms (LNS)

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 cilmes izteiktis drudzis bez citām ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī olanzapīna lietošana.

Hiperglikēmija un diabēts

Retāk gadījumos ziņots par hiperglikēmiju un/vai jau esoša cukura diabēta pasliktināšanos, 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, piemēram, glikozes rādītāju noteikšana asinīs pirms, 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi gadā pēc tam. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī OLANZAPINE CIPLA, 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, piemēram, pirms, 4, 8 un 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi trijos mēnešos pēc tam.

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 CIPLA, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām, piemēram, pirms, 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi 5 gados pēc tam.

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, AlAT un 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, tāpat kā citu antipsihotisku līdzekļu lietošanas gadījumā, 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

Retāk ($\geq 0,1\%$ un $< 1\%$) 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 citi 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. Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā, 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 analizē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav indicēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp svara pieaugums, metabolisko rādītāju izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas. Šo blakusparādību ietekme ilgtermiņā nav pētīta un nav zināma (skatīt 4.8 un 5.1 apakšpunktus).

Laktoze

OLANZAPINE CIPLA tabletes satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pediatriskā populācija

Pētījumi par mijiedarbību ir veikti tikai ar 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 izmainīt 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 sāktas ārstēšana ar CYP1A2 inhibitoru, jāapsver olanzapīna devas samazināšanas nepieciešamība.

Samazināta bioloģiskā pieejamība

Aktivētā ogle samazina iekšķīgi lietotā 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 zīdīšanas periods

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) zīdaiņim bija 1,8% no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par 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

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, anhidroze, blāvēģiskas ietekmes, pārejoša asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4 apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nogurums, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmānā fosfatāzes koncentrācija, augsta gamma glutamīltransferāzes 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 biežuma grupā blakusparādības uzskaitītas 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 (no $1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
	Eozinofīlija Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹
Imūnās sistēmas traucējumi			
		Paaugstināta jutība ¹¹	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Svara 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	Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4 apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7,12}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
		Asmošana no deguna ⁹	
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) (skatīt 4.4 apakšpunktu)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	<u>Uzpūsts vēders</u> ⁹	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	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
		Matu izkrišana	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹	
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			
	Astēnija Nogurums Tūska Drudzis ¹⁰		
Izmeklējumi			
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma</u> <u>glutamīltransferāzes</u> <u>līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes</u> <u>līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis
			Nav zināmi
Traucējumi grūtniecības, dzimdzimību un perinatālajā periodā			
			Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6 apakšpunktu)

¹Tika 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).

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

³Novērots 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.

⁴Novērots 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.

⁵Novērots 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.

⁶Klīniskajos 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.

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

⁸Līdz 12 nedēļām ilgos klīniskos pētījumos prolaktīna koncentrācija plazmā nepārsniedza 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.

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

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

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

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

Ilgstoša lietošana

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas svārstības, 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 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 arī 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, biežāk (>10%) izraisīja trīci, mutes sausumu, pastiprinātu ēstgribu un ķermeņa masas palielināšanos. Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem (1 – 10%). Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divalproeksu, 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 indicēts 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 biežuma grupā blakusparādības ir uzskaitītas to nopietnības pakāpē samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži (≥ 100 līdz $1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> svara 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 29 dienas ilgas) terapijas svara 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.

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 atbalstīšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskus līdzekļus ar beta agonistu 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: diazepīni, oksazepīni un tiazepīni, ATK kods: N05A H03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānīšs un garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiska iedarbība uz daudzu 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 adrenerģiskiem un histamīna H₁ receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumos ar olanzapīnu tika atklāta 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 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 (sākmstāvoklī 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 terapijā, 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

Pieredze par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežota līdz īstermiņā apkopotai informācijai par efektivitāti šizofrēnijas ārstēšanā (6 nedēļas) un ar bipolāriem I traucējumiem saistītā mānijas ārstēšanā (3 nedēļas), aptverot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem svara 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 apakšpunktus). Nav datu par iedarbības uzturēšanu, un dati par drošību ilgtermiņā ir ierobežoti (skatīt 4.4 un 4.8 apakšpunktus).

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.

Sadalījums

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.

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 līdzīga lietošanas drošība kā sievietes kārtas (n=467), tā arī vīriešu kārtas pacientiem (n=869).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <40 ml/min) un veseliem cilvēkiem nebija nozīmīgu eliminācijas pusperioda vidējā ilguma (37,7 un 32,4 h) vai klīrensa (21,2 un 25,0 l/h) atšķirību. Masu līdzsvara pētījumā noskaidrots, ka apmēram 57,6 radioaktīvi iezīmētā olanzapīna izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā.

Smēķētāji

Smēķētājiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija paildzināts eliminācijas pusperiods (39,3 h) un samazināts klīrenss (18,0 l/h), līdzīgi nesmēķējošiem veseliem cilvēkiem (attiecīgi 48,8 h un 14,1 l/h).

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 h) 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

Graudzējiem 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 – 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [LZL] bija 12 – 15 reizes lielāka par to, kāda rodas cilvēkam pēc 12 mg devas lietošanas) radās pārejoša neutropēnija, trombocitopēnija vai anēmija. Suņiem ar citopēniju nelabvēlīga ietekme uz cēloni 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. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols
Laktozes monohidrāts
Kukurūzas ciete
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts

Tabletes apvalks
Opadry II White, kas satur šādas vielas:
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Polietilēnglikols 3000
Gliceroltriacetāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Aukstumā presētos alumīnija blisteros, kartona kastītēs pa 7, 28 vai 56 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/426/007 - Olanzapine Cipla – 10 mg - apvalkotās tabletes - 7 tabletes kastītē.
EU/1/07/426/008 - Olanzapine Cipla – 10 mg – apvalkotās tabletes - 28 tabletes kastītē.
EU/1/07/426/009 - Olanzapine Cipla – 10 mg - apvalkotās tabletes - 56 tabletes kastītē.

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 14. Novembris

Pārreģistrācijas datums: 2012. gada 01. oktobris

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 Cipla 15 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg olanzapīna (Olanzapine)

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 315 mg laktozes monohidrāta. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Zilas, elipsveida, izliektas, apvalkotās tabletes ar iespiestu "NEO" vienā pusē un gredzena līniju no otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Olanzapīns indicēts šizofrēnijas ārstēšanai.

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

Olanzapīns indicēts vidēji smagas vai smagas mānijas epizodes ārstēšanai.

Pacientiem, kam mānijas epizodi izdevies mazināt ar olanzapīnu, tas ir indicēts 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.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti. Īstermiņa pētījumos pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk tika novērots svara pieaugums, lipīdu un prolaktīna izmaiņas (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktus).

Vecāka gadagājuma pacienti

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).

Pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem

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.

Dzimums:

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešu kārtas pacientiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas.

Smēķētāji

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem, sākuma deva un devas robežas parasti netiek mainītas.

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 apakšpunktus).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/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

Olanzapīns nav reģistrēts ar demenci saistītas psihozes un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, un to nav ieteicams izmantot šīs konkrētās pacientu grupas ārstēšanai sakarā ar palielināto mirstību un lielāku cerebrovaskulāro traucējumu iespējamību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (6 – 12 nedēļas) gados vecākiem 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.

Laundabīgais neiroleptiskais simboms (LNS)

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 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, piemēram, glikozes rādītāju noteikšana asinīs pirmā 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi gadā pēc tam. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī OLANZAPINE CIPLA, 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, piemēram, pirms, 4, 8 un 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi trijos mēnešos pēc tam.

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 CIPLA, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām, piemēram, pirms, 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi 5 gados pēc tam.

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, AlAT un 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, tāpat kā citu antipsihotisku līdzekļu lietošanas gadījumā, 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

Retāk ($\geq 0,1\%$ un $< 1\%$) 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 iegūtā 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. Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā, 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 iespējama 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 indicēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tika konstatētas dažādas blakusparādības, tostarp svara pieaugums, metabolisko rādītāju

izmaiņas un prolaktīna līmeņa izmaiņas. Šo blakusparādību ietekme ilgtermiņā nav pētīta un nav zināma (skatīt 4.8 un 5.1 apakšpunktus).

Laktoze

OLANZAPINE CIPLA tabletes satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pediatriskā populācija

Pētījumi par mijiedarbību ir veikti tikai ar 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 – samazina olanzapīna metabolismu. Pēc fluvoksamīna lietošanas olanzapīna C_{max} palielinājās vidēji par 49% nesmēķējošām sievietēm un par 77% smēķējošiem vīriešiem. Olanzapīna LZL palielinājās atbilstīgi par 52% un 108%. Pacientiem, kas lieto fluvoksamīnu vai kādu citu CYP1A2 inhibitoru, piemēram, ciprofloksacīnu, jāapsver mazākas olanzapīna sākuma devas lietošana. Ja tiek sākta 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* neietekmē 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 zīdīšanas periods

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, hipertoniiju, hipotoniiju, 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) zīdaiņim bija 1,8% no mātei ievadītās olanzapīna devas (mg/kg). Pacientēm olanzapīna lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt zīdīšanu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

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, antihipertensīvas 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 biežuma grupā blakusparādības uzskaitītas 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
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
	Eozinofīlija Leikopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi			
		Paaugstināta jutība ¹¹	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Svara pieaugums ¹	Paaugstināts holesterīna līmenis ^{2,3}	Diabēta attīstīšanās vai paasinājums, kas	Hipotermija ¹²

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
	Paaugstināts glikozes līmenis ⁴ Paaugstināts triglicerīdu līmenis ^{2,5} Glikozūrija Pastiprināta ēstgriba	dažkārt saistīts ar ketoacidozi vai komu, ieskaitot dažus gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt 4.4 apakšpunktu) ¹¹	
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	Ļaundabīgais neiroleptiskais simptoms (skatīt 4.4 apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7,12}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
		Asināšana no deguna ⁹	
Sirds funkcijas traucējumi			
		Bradikardija QTc 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) (skatīt 4.4 apakšpunktu)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
	Viegla pārejoša antiholīnērgiska ietekme, t.sk. aizcietējums un sausa mute	<u>Uzpūsts vēders</u> ⁹	Pankreatīts
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	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹	
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			
	Astēnija Nogurums Tūska Drudzis ¹⁰		
Izmeklējumi			
Paaugstināts proaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ <u>Augsts gamma</u> <u>glutamilttransferāzes</u> <u>līmenis</u> ¹⁰ <u>Augsts urīnskābes</u> <u>līmenis</u> ¹⁰	Paaugstināts kopējais bilirubīna līmenis	
			Nav zināmi
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā			
			Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6 apakšpunktu)

¹Tika 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).

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

³Novērots 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.

⁴Novērots 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.

⁵Novērots 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.

⁶Klīniskajos 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.

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

⁸Līdz 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.

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

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

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

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

Ilgstoša lietošana

Laika gaitā palielinājās to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas nelabvēlīgas, klīniski nozīmīgas svārstības, kā arī glikozes, kopējais CHL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa palielināšanās izmaiņas. Pieaugušajiem pēc 9-12 mēnešu ārstniecības kursa vidējā glikozes līmeņa asinīs palielināšanās kļuva lēnāka pēc aptuveni 1 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 arī 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, biežāk ($>10\%$) izraisīja trīci, mutes sausumu, pastiprinātu ēstgribu un ķermeņa masas palielināšanos. Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem ($1 - 10\%$). Ārstēšanas laikā ar olanzapīnu kombinācijā ar litiju vai divalproeksu, 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 indicēts 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 biežuma grupā blakusparādības ir uzskaitītas to nopietnības pakāpes samazināšanas 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> svara 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 (ALT/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 ilgā) terapijas svara pieaugums par $\geq 7\%$ no ķermeņa masas (kg) pētījuma sākumā bija ļoti bieži (48,1% 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.

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.

Pārdozēšanas 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: diazepīni, oksazepīni un tiazepīni. ATC kods: N05A H03.

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, muskarīn jutīgiem 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 vivo* 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 kateipsiju – 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 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 (sākmstāvoklī 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) pārkāpumu, 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 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 ar 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

Pieredze par lietošanu pusaudžiem (vecumi no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežota līdz īstermiņā apkopotai informācijai par efektivitāti šizofrēnijas ārstēšanā (6 nedēļas) un ar bipolāriem I traucējumiem saistītas mānijas ārstēšanā (3 nedēļas), aptverot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīns tika lietots dažādās devās no 2,5 līdz pat 20 mg dienā. Olanzapīna terapijas laikā pusaudžiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem svara 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 apakšpunktus). Nav datu par iedarbības uzturēšanu, un dati par drošību ilgtermiņā ir ierobežoti (skatīt 4.4 un 4.8 apakšpunktus).

5.2 Farmakokinetiskās 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.

Sadalījums

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.

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 līdzīga lietošanas drošība 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 h) 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.

Smēķētāji

Smēķētājiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija paildzināts eliminācijas pusperiods (39,3 h) un samazināts klīrenss (18,0 l/h), līdzīgi nesmēķējošiem veseliem cilvēkiem (attiecīgi 48,8 h un 14,1 l/h).

Nesmēķētājiem, salīdzinot ar smēķētājiem (vīriešiem un sievietēm) vidējais eliminācijas pusperiods bija ilgāks (38,6 un 30,4 h) un klīrenss bija mazāks (18,4 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 12 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

Graudzējiem 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 – 10 mg/kg dienā (kopējā olanzapīna ietekme [LZL] 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
Kukurūzas ciete
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Opadry II Blue, kas satur šādas vielas:
Hīpromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Polietilēnglikols 6000
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)
Briljantzilā FCF alumīnija laka (E133)
Dzelzs oksīds, melnais (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Aukstumā presētos alumīnija blisteros, kartona kastītēs pa 28 vai 56 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/426/010 - Olanzapine Cipla – 5 mg – apvalkotās tabletes - 28 tabletes kastītē.

EU/1/07/426/011 - Olanzapine Cipla – 5 mg – apvalkotās tabletes - 56 tabletes kastītē.

9. REĢISTRĀCIJAS PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 14. Novembris

Pārreģistrācijas datums: 2012. gada 01. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

- II PIELIKUMS**
- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ (-I) 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. RAŽOTĀJS (-I), KURŠ (-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

-

- **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi 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 ATTIECĪGĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Turklāt papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mainīšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR APVALKOTĀM TABLETĒM PLĀKSNĪTĒS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 2,5 mg apvalkotās tabletes

olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg olanzapīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE 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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Lielbritānija
Tālr.: +44 (0)1372 461407
Fakss: +44 (0)1372 461401

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/426/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/07/426/002 56 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA POKSTĀ

Olanzapine Cipla 2,5 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES AUKSTUMĀ PRESĒTAS ALUMĪNIJA BLISTERA PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 2,5 mg apvalkotās tabletes

olanzapine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Cipla (EU) Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR APVALKOTĀM TABLETĒM PLĀKSNĪTĒS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 5 mg apvalkotās tabletes

olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg olanzapīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE 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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Lielbritānija
Tālr.: +44 (0)1372 461407
Fakss: +44 (0)1372 461401

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/426/003 28 apvalkotās tabletes
EU/1/07/426/004 56 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILAS KĀRTĪBĀ

Olanzapine Cipla 5 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES AUKSTUMĀ PREŠĒTAS ALUMĪNIJA BLISTERA PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 5 mg apvalkotās tabletes

olanzapine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Cipla (EU) Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR APVALKOTĀM TABLETĒM PLĀKSNĪTĒS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 7,5 mg apvalkotās tabletes

olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 7,5 mg olanzapīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE 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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Lielbritānija
Tālr.: +44 (0)1372 461407
Fakss: +44 (0)1372 461401

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/426/005 28 apvalkotās tabletes
EU/1/07/426/006 56 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILAS KĀRTĪBĀ

Olanzapine Cipla 7,5 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES AUKSTUMĀ PRESĒTAS ALUMĪNIJA BLISTERA PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 7,5 mg apvalkotās tabletes

olanzapine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Cipla (EU) Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE AR APVALKOTĀM TABLETĒM PLĀKSNĪTĒS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 10 mg apvalkotās tabletes

olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg olanzapīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IZVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU 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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLESVAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Lielbritānija
Tālr.: +44 (0)1372 461407
Fakss: +44 (0)1372 461401

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/426/007 7 apvalkotās tabletes
EU/1/07/426/008 28 apvalkotās tabletes
EU/1/07/426/009 56 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BROČĶA RAKSTĀ

Olanzapine Cipla 10 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES AUKSTUMĀ PREŠĒTAS ALUMĪNIJA BLISTERA PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 10 mg apvalkotās tabletes

olanzapine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Cipla (EU) Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE AR APVALKOTĀM TABLETĒM PLĀKSNĪTĒS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 15 mg apvalkotās tabletes

olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg olanzapīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE 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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Lielbritānija
Tālr.: +44 (0)1372 461407
Fakss: +44 (0)1372 461401

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/426/010 28 apvalkotās tabletes
EU/1/07/426/011 56 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILAS KĀRTĪBĀ

Olanzapine Cipla 15 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES AUKSTUMĀ PREŠĒTAS ALUMĪNIJA BLISTERA PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olanzapine Cipla 15 mg apvalkotās tabletes

olanzapine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Cipla (EU) Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav registrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg apvalkotās tabletes

OLANZAPINE CIPLA 5 mg apvalkotās tabletes

OLANZAPINE CIPLA 7,5 mg apvalkotās tabletes

OLANZAPINE CIPLA 10 mg apvalkotās tabletes

OLANZAPINE CIPLA 15 mg apvalkotās 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 ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Olanzapine Cipla un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Olanzapine Cipla lietošanas
3. Kā lietot Olanzapine Cipla
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Olanzapine Cipla
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir OLANZAPINE CIPLA un kādam nolūkam tās lieto

OLANZAPINE CIPLA 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 slimojoši cilvēki var justies arī nomākti, satraukti vai saspringti
- mēreni vai ļoti izteiktas manijas epizodes ar tādiem simptomiem kā uzbudinājums vai eiforija.

Pierādīts, ka OLANZAPINE CIPLA nepieļauj šo simptomu recidīvus pacientiem, kam ir bipolāri traucējumi un kam manijas epizodes ir padevušās ārstēšanai ar olanzapīnu.

2. Kas jāzina pirms OLANZAPINE CIPLA lietošanas

Nelietojiet OLANZAPINE CIPLA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret olanzapīnu vai kādu citu (6. sadaļā 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 CIPLA lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

- OLANZAPINE CIPLA nav ieteicams lietot gados vecākiem 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 CIPLA 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 CIPLA, ir novērots ķermeņa masas pieaugums. Jums un Jūsu ārstam ir regulāri jāpārbauda Jūsu ķermeņa masa.
- Pacientiem, kuri lietojuši OLANZAPINE CIPLA, 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 CIPLA 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 nosprostojums (paralītisks ileuss);
- aknu vai nieru slimība;
- izmaiņas asins sastāvā;
- sirds slimība;
- cukura diabēts,
- krampji.

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 CIPLA nedrīkst lietot pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un OLANZAPINE CIPLA

Citas zāles OLANZAPINE CIPLA lietošanas laikā lietojiet tikai tad, ja ārsts Jums to atļāvis. Lietojot OLANZAPINE CIPLA 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. Lūdzu, p

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 CIPLA deva.

OLANZAPINE CIPLA kopā ar alkoholu

Nedzeriet alkoholiskus dzērienus, ja esat lietojis OLANZAPINE CIPLA, jo kopā ar alkoholu tas var izraisīt miegainību.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti vai ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles nedrīkst lietot zīdīšanas laikā, jo neliels daudzums OLANZAPINE CIPLA var izdalīties mātes pienā.

Jaundzimušajiem bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras lietojušas OLANZAPINE CIPLA 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 CIPLA, pastāv risks, ka varat kļūt miegains. Ja tā notiek, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Informējiet ārstu.

OLANZAPINE CIPLA satur laktozi Ja ārsts Jums teicis, ka Jums ir kādu cukuru nepanesība, sazinieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. Kā lietot OLANZAPINE CIPLA

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts pateiks, cik daudz OLANZAPINE CIPLA tablešu un cik ilgi jālieto. OLANZAPINE CIPLA dienas deva ir 5 – 20 mg. Konsultējieties ar ārstu, ja simptomi atjaunojas, taču nepārtrauciet OLANZAPINE CIPLA lietošanu, ja vien ārsts nav to ieteicis.

OLANZAPINE CIPLA tabletes jālieto vienu reizi dienā – kā norādījis ārsts. Ņemiet lietot tabletes katru dienu vienā un tai pašā laikā. Nav svarīgi, vai jūs tās lietojat ēdienreizē vai citā laikā. OLANZAPINE CIPLA apvalkotās tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai. Jums jānorij OLANZAPINE CIPLA tabletes veselas, uzdzerot ūdeni.

Ja esat lietojis vairāk OLANZAPINE CIPLA nekā noteikts

Pacienti, kas lietojuši vairāk OLANZAPINE CIPLA 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 nogāšanās 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 CIPLA

Ņemiet tabletes līdzko atceraties. Neņemiet vienā dienā divas devas.

Ja pārtraucat lietot OLANZAPINE CIPLA

Nepārtrauciet tablešu lietošanu tikai tāpēc, ka jūtaties labāk. Ir svarīgi turpināt OLANZAPINE CIPLA tablešu lietošanu tik ilgi, cik ieteicis ārsts.

Pēkšņi pārtraucot OLANZAPINE CIPLA lietošanu, var rasties tādi simptomi kā svīšana, bezmiegs, trīce, trauksme vai ātra dūša un vemšana. Ārsts var ieteikt Jums pakāpeniski samazināt devu pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam 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 svara 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 asinsšūnu un 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), runas problēmas, lēna sirdsdarbība, jutība pret saules gaismu, asiņošana no deguna, vēdera uzpūšanās, tūlīņas zudums vai aizmāršība, urīna nesaturēšana, nespēja urinēt, matu izkrišana, mēnešreižu traucējums vai samazināšanās, un vīriešu un sieviešu krūšu dziedzeru pārmaiņas, piemēram, patoloģiski 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.

Lietojot olanzapīnu, gados veciem pacientiem ar demenci 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), runas problēmas, iespējams insults, pneimonija, urīna nesaturēšana, krūtenī, ļoti liels nogurums, redzes halucinācijas, ķermeņa temperatūras celšanās, ādas sausums un grūtības staigāt. Ir ziņots par atsevišķiem nāves gadījumiem šajā konkrētajā pacientu grupā.

Pacientiem ar Parkinsona slimību OLANZAPINE CIPLA var pastiprināt simptomus.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt OLANZAPINE CIPLA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā un vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der.līdz”. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Olanzapine Cipla satur

- Aktīvā viela ir olanzapīns. Katra Olanzapine Cipla apvalkotā tablete satur vai nu 2,5 mg, vai 5 mg, vai 7,5 mg, vai 10 mg, vai arī 15 mg aktīvās vielas.
- Citas sastāvdaļas ir:
- tabletes kodols: laktozes monohidrāts (skatīt arī 2. sadaļas nobeigumu – svarīgu informāciju par dažām Olanzapine Cipla sastāvdaļām), kukurūzas ciete, hidroksipropilceluloze, magnija stearāts;
- tabletes apvalks:
- 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg un 10 mg tabletes: *Opadry White*, kas satur hipromelozi (E464), titāna dioksīdu (E171), laktozes monohidrātu, polietilēnglikolu 3000 un gliceroltriacetātu;
- 15 mg tabletes: *Opadry Blue*, kas satur hipromelozi (E464), titāna dioksīdu (E171), polietilēnglikolu 6000, indigokarmīna alumīnija laku (E132), briljanta zilo FCF alumīnija laku (E133) un melno dzelzs oksīdu (E172).

OLANZAPINE CIPLA ārējais izskats un iepakojums

Olanzapine Cipla 2,5 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliktas, apvalkotās tabletes ar iespiestu “2,5” vienā pusē un “OLZ” – otrā pusē.

Olanzapine Cipla 5 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliktas, apvalkotās tabletes ar iespiestu “OLZ 5” vienā pusē un “NEO” – otrā pusē.

Olanzapine Cipla 7,5 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliktas, apvalkotās tabletes ar iespiestu “OLZ 7,5” vienā pusē un “NEO” – otrā pusē.

Olanzapine Cipla 10 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliktas, apvalkotās tabletes ar iespiestu “OLZ 10” vienā pusē un “NEO” – otrā pusē.

Olanzapine Cipla 15 mg apvalkotās tabletes ir zilas, elipsveida, izliktas, apvalkotās tabletes ar iespiestu “NEO” vienā pusē un gludas no otras puses.

Olanzapine Cipla 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg un 15 mg tabletes ir pieejamas 28 un 56 tablešu blistera paciņās.

Olanzapine Cipla 10 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas 7, 28 un 56 tablešu blistera paciņās. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Lielbritānija
Tālr: +44 (0)1372 461407
Fakss: +44 (0)1372 461401

Ražotājs

Pharmadox Healthcare Limited, KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000, Malta
Tālr: +356 21 808662
Fakss: +356 21 808663

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/>.