

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Apotex 2.5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola miksija b'rita fiha 63.17 mg ta' lactose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli bojod, tondi, bikonvessi, miksija b'rita, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OLA' fuq '2.5' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine huwa indikat għall-kura tal-iskizofrenja.

Olanzapine huwa effettiv biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni pożittiva fil-bidu tal-kura.

Olanzapine huwa indikat għall-kura ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li kellhom rispons b'olanzapine fl-episodju ta' manija tagħhom, olanzapine huwa indikat għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Skizofrenja: Id-doża tal-bidu rrakkomandata għal olanzapine hija 10 mg kuljum.

Episodju ta' manija: Id-doża tal-bidu hija ta' 15 mg bħala doża waħda kuljum bħala monoterapija jew 10 mg kuljum f'terapija flimkien ma' xi sustanza oħra (ara sezzjoni 5.1).

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rrakkomandata tal-bidu hija 10 mg/kuljum. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun ikkurat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju ġdid ta' manija, imhallat, jew ta' depressjoni, il-kura b'olanzapine għandha titkompla (bl-aħjar użu tad-doża skont il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu kkurati s-sintomi tal-burdati, kif indikat klinikament.

Waqt il-kura ta' skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, id-doża ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-bażi ta' l-istat kliniku individwali minn 5 mg sa 20 mg/kuljum. Żieda għal doża akbar mid-doża tal-bidu rrakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa.

Olanzapine tista' tinghata mal-ikel jew fuq stonku vojt għax l-assorbiment ma jìgix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jìgi kkunsidrat meta jitwaqqaf olanzapine.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Doża anqas fil-bidu (5 mg/kuljum) mhux indikata normalment imma għandha tiġi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 sena jew aktar meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

ndeboliment renali u/jew epatiku

Għandu jìgi kkunsidrat tnaqqis fid-doża inizjali (5 mg/kuljum) għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża inizjali għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

Id-doża tal-bidu u l-medda tad-doži m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiżdied bit-tipip. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku u jekk ikun hemm bżonn tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine (ara sezzjoni 4.5).

Meta hemm aktar minn fattur wiehed li jista' jirriżulta f'metaboliżmu aktar bil-mod (sess femminili, età ġerjatrika, individwu ma jpejpx), għandha tinghata kunsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Żieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti ta' taħt it-18-il sena peress li m'hemm informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' żieda fil-piż u tibdil fix-xahmijiet u prolaktin f'pazjenti adolexxenti milli fl-istudji ta' pazjenti adulti (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li għandhom ir-riskju ta' glawkoma tat-tip *narrow angle*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waq t kura bl-antipsikotiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet sa xi ftit gimghat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba, minhabba żieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il gimgha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba, kien hemm żieda ta' darbtejn aktar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti kkurati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza oġhla ta' l-imwiet ma kienitx assoċjata mad-doża ta' olanzapine (doża medja kuljum ta' 4.4 mg) jew it-tul ta' żmien tal-kura. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wiehed jibla', is-sedazzjoni (użu ta' kalmanti), il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż. pulmonite, bil- jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkomitanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oġhla f'dawk ikkurati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE, eż. puplesija, attacchi iskemiċi temporanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm żieda ta' 3 darbiet akbar ta' CVAE f'pazjenti kkurati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). Il-pazjenti kollha kkurati b'olanzapine jew bi plaċebo u li kellhom avveniment ċerebro-vaskulari, kellhom fatturi ta' riskju li kienu jeżistu minn qabel. L-età ta' > 75 sena u d-demenzja tat-tip vaskulari jew imħallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' kura b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux irrakkomandat l-użu ta' olanzapine fil-kura tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-plaċebo fil-kura tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa effettiva tal-mediċini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b'2.5 mg/kuljum u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg kuljum ibbażat fuq il-gudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti mediċinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew irrappurtati bħala NMS kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' olanzapine ukoll. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' NMS huma deni għoli, ebusija tal-muskoli, stat mentali alterat u evidenza ta' instabbiltà awtonomika (pressjoni tad-demm jew tal-polz irregolari, takikardija, għaraq eċċessiv, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-mediċini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demm u/jew żvilupp jew dijabete tmur għall-agħar xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, għet irrappurtata żieda fil-piż tal-ġisem u din tista' tkun minħabba li jkun hemm tendenza li tiżdied fil-piż.

Skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna, huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demm jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal tixrob ħafna, tagħmel ħafna pipi, tiekol iżjed mis-soltu, u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-agħar. Il-piż għandu jiġi ċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xaħmijiet f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara sezzjoni 4.8). Tibdil fil-livell tax-xaħmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikament xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xaħmijiet fid-demm u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xaħmijiet. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom jiġu ċekkjati b'mod regolari għal-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 5 snin.

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet incidenza baxxa ta' grajjiet relatati. Madankollu, minħabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, wiehed għandu joqgħod attent meta jkun preskritt għall-pazjenti

b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni tal-fwied

Elevazzjonijiet ta' l-enżimi aminotransferases tal-fwied, alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST) għal żmien qasir, li ma jurux sintomi, kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Wiehed għandu joqgħod attent u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'ALT u/jew AST elevati, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm qabel, assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini li jistu' jkunu tossiċi għall-fwied. F'kazijiet fejn saret dijanjożi ta' l-epatite (inkluż il-mard tal-fwied epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tip imħallat), il-kura ta' olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropsja

Wiehed għandu joqgħod attent f'pazjenti b'numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofili għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi medicini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropsja, f'pazjenti bi storja ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehdid ta' xi medicina, f'pazjenti bi tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, kura bir-raġġi jew kimoterapija, u f'pazjenti b'kundizzjonijiet b'numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsja kienet irrappurtata spiss meta olanzapine u valproate intużaw flimkien (ara sezzjoni 4.8).

Twaqqif tal-kura

B'mod rari ($\geq 0.01\%$ u $< 0.1\%$) ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnija, roġħda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skont Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] fi kwalunkwe hin wara l-valur bażiku f'pazjenti b'valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaci meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, wiehed għandu joqgħod attent meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu kongenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demm jew manjesju baxx fid-demm.

Tromboemboliżmu

B'mod mhux komuni ($\geq 0.1\%$ u $< 1\%$) ġiet irrappurtata assoċjazzjoni temporali bejn il-kura b'olanzapine u t-tromboemboliżmu fil-vini. Relazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' tromboemboliżmu fil-vini u l-kura b'olanzapine ma gietx stabbilita. Madankollu peress li pazjenti bi skizofrenija hafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziżi għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE, eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u jittiehdu l-miżuri ta' prevenzjoni.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Minhabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS, wiehed għandu joqgħod attent meta dan jingħata flimkien ma' medicini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minhabba li *in vitro* juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li kellhom xi darba aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' l-aċċessjonijiet. Kienu b'mod mhux komuni rappurtati aċċessjonijiet f'pazjenti meta kkurati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-kazijiet, storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal aċċessjonijiet kienu rappurtati.

Diskinesija Tardiva

Fi studji komparattivi li damu sena jew anqas, olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza mnaqqsa ta' diskinesija b'riżultat tal-kura b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskinesija tardiva jiżdied b'espozizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta'

diskinesija tardiva f'pazjenti li qed jiehdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiżiedu biż-żmien kif ukoll joħorġu wara li titwaqqaf il-kura.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demm tkun meħuda perjodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għall-għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jiehdu olanzapine. Fi studju retrospettiv ta' osservazzjoni fi grupp ta' pazjenti b'karatteristiċi simili, ir-riskju tal-possibbiltà ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti kkurati b'olanzapine kien madwar darbtejn ir-riskju f'pazjenti li ma kinux qed jużaw l-antipsikotiċi. Fl-istudju, ir-riskju ta' olanzapine kien simili għar-riskju minn antipsikotiċi atipici li kienu inklużi f'analizi ta' numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Lactose

Il-pilloli miksija b'rita Olanzapine Apotex fihom il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' medicini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru fl-adulti biss.

Potenzjal ta' interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine huwa mmetabolizzat b'CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkaġunaw jew jinibixxu din l-iżoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi attivat mit-tipji u b'carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Giet osservata żieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-ġisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rrakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine jekk ikun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metaboliżmu ta' olanzapine. Iz-żieda medja f'olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iz-żieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Wieħed għandu jikkunsidra doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Wieħed għandu jikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk tinbeda xi kura b'inibitur ta' CYP1A2.

Bijodisponibilità mnaqqsa

Faham attivat inaqqas il-bijodisponibilità ta' olanzapine li tittieħed mill-halq b'50 sa 60% u għalhekk għandu jittieħed għal ta' l-inqas sagħtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), dozi b'wahdiet ta' antaċidi (aluminium, magnesium) jew cimetidine ma nstabux li jaffettwaw sinifikatament il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza direttament jew indirettament l-effetti ta' l-agonisti ta' dopamine .

In vitro, olanzapine ma jinibixxi l-izoenzimi prinċipali CYP450 (eż. 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metaboliżmu tas-sustanzi attivi li ġejjin: anti-dipressant triċikliku (jirrapreżenta l-aktar il-passaġġ permezz ta' CYP2D6), warfarina (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) jew diazepam (CYP3A4 u 2C19).

Olanzapine ma wera ebda reazzjoni meta ttiehed flimkien ma' lithium jew biperiden.

Osservazzjoni terapewtika tal-livelli ta' valproate fil-plażma ma ndikax li tibdil fid-dożaġġ ta' valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jiehdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux irrakkomandat l-użu konkomitanti ta' olanzapine ma' prodotti mediċinali kontra l-Parkinson f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson u d-demenzja (ara sezzjoni 4.4).

L-Intervall QTc

Għandha tintuża l-kawtela jekk olanzapine qiegħed jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaflu l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm ebda studji adegwati u kkontrollati sewwa f'nisa waqt it-tqala. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jgħarrfu lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu tqal jew jekk qed jipplanaw li jinqabdu tqal waqt il-kura b'olanzapine. Madankollu, minhabba li d-dejta fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm fuq il-fetu.

Trabi tat-twelid esposti għal antipsikotiċi (inkluż aripiprazole) matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi inkluż sintomi ekstrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-għoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-ħalib tas-sider. L-espożizzjoni (mg/kg) medja fit-trabi fl-istat fiss kienet stmata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux lit-tarbija jekk qed jiehdu olanzapine.

Fertilità

L-effetti fuq il-fertilità mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3 għal informazzjoni ta' qabel l-użu kliniku).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minhabba li olanzapine jista' jikkawża sonnolenza u sturdament, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-użu ta' magni, inklużi l-karozzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (jidhru $f \geq 1\%$ tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, zieda fil-piż, eosinofilja, livelli għolja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliceridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, zieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtopenija (ara sezzjoni 4.4), diskineżja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, zieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied u li huma mumentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, għeja, deni, artralġja, zieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mnizzla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tnizzlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
	Eosinofilja Lewkopenija ¹⁰ Newtopenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹	
Disturbi fis-sistema immuni				
		Sensittività eċċessiva ¹¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
Zieda fil-piż ¹	Livelli għolja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli għolja ta' glucose ⁴ Livelli għolja ta' trigliceridi ^{2,5} Glikosurja Zieda fl-aptit	Żvilupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjata ma' ketoaċidożi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskin eżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rrapportat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja Temtim ¹¹ Sindromu ta' saqajn irrikwieti ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluż l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalment fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epatite (inkluż mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja		Reazzjoni tal-medicina b'eożinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				
	Artralġja ⁹		Rabdomijolizi ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, żamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara sezzjoni 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Hruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Gheja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata żieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 47 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22%), $\geq 15\%$ kienet komuni (4.2%) u $\geq 25\%$ ma kinitx komuni (0.8%). Wara espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 48 ġimgħa), il-pazjenti li żiedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienu komuni hafna (64.4%, 31.7% u 12.3% rispettivament).

² Iż-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliceridi) kienu oġhla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

³ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.17 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l). Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.17 - < 6.2$ mmol/l) għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.56 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 7 mmol/l). Tibdil fil-livelli taz-zokkor waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) għal għoljin (≥ 7 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni hafna.

^{P6 P} Fi studji kliniċi, l-inċidenza tal-marda ta' Parkinson u distonja f'pazjenti kkurati b'olanzapine kienet numerikament oġhla, imma statistikament mhux differenti b'mod sinifikattiv mill-plaċebo. Pazjenti kkurati b'olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatiżja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata ma' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif iddettaljat li fil-passat kien hemm disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax wiehed jikkonkludi li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

⁷ Ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnija, roghda, ansjetà, tqalligh u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

⁸ Fi studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgħa, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabzu l-ogħla limitu tal-marġni normali f' madwar 30% tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod ġenerali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-ogħla limitu tal-marġni normali.

⁹ Avveniment avvers identifikat minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹⁰ Kif evalwat minn valuri meħuda minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹¹ Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza ddeterminata bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹² Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza stmata fl-ogħla limitu tan-95% intervall ta' kunfidenza bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

Espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 48 ġimgħa)

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tibdil avvers, klinikament sinifikanti fiż-żieda fil-piż, fil-glucose, fil-kolesterol totali/LDL/HDL jew trigliceridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demm naqset wara madwar 4-6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, kura b'olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza ogħla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni ħafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letargija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu spiss osservati

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikożi dovuta għall-medicina (agonist ta' dopamine) assoċjata mal-marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-alluċinazzjonijiet, kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo.

Fi studju kliniku wieħed f'pazjenti b'manija bipolari, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza ta' newtropenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jistgħu jkunu livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irriżulta f'żieda fil-livelli (> 10%) ta' roġħda, nixfa fil-ħalq, żieda fl-aptit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll spiss irrappurtat. Waqt kura b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem seħħet fi 17.4% tal-pazjenti waqt il-kura akuta (sa 6 ġimgħat). Kura b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju ieħor f'pazjenti b'mard bipolari kienet assoċjata ma' żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem f'39.9% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fit-tfal u pazjenti adolexxenti taħt it-18-il sena.

Għalkemm ma sarux studji kliniċi mfassla biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni minn studji fl-adolexxenti giet imqabbla ma' dik minn studji fl-adulti.

It-tabella li ġejja tigbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bi frekwenza akbar f'pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) milli f'pazjenti adulti, jew reazzjonijiet avversi li ġew identifikati biss waqt studji kliniċi ta' terminu qasir f'pazjenti adolexxenti. Żieda fil-piż klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$) tidher li hija aktar frekwentement fil-popolazzjoni ta' l-adolexxenti meta mqabbla ma' l-adulti li kellhom l-istess ammont ta' espożizzjoni għall-prodott. L-ammont ta' żieda fil-piż u l-proporzjon ta' pazjenti adolexxenti li kellhom żieda fil-piż klinikament sinifikanti kienu akbar b'espożizzjoni għal perjodu twil (mill-inqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perjodu qasir.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni ħafna:</i> Żieda fil-piż ¹³ , livelli elevati ta' trigliċeridi ¹⁴ , żieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol ¹⁵
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni ħafna:</i> Sedazzjoni (inklużi: ipersomnja, letargija, sedazzjoni (użu ta' kalmanti), sonnolenza).
Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Halq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni ħafna:</i> Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).
Investigazzjonijiet <i>Komuni ħafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ¹⁶ .

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 22 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem (kg) kienet komuni ħafna (40.6%), $\geq 15\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni (7.1%) u $\geq 25\%$ kienet komuni (2.5%). B'esperjenzja fit-tul (mill-inqas 24 ġimgħa), 89.4% żiedu $\geq 7\%$, 55.3% żiedu $\geq 15\%$ u 29.1% żiedu $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem.

¹⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.016 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

¹⁵ Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm minn normal fil-linja bażi (< 4.39 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni. Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 4.39 - < 5.17 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni ħafna.

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati livelli għoljin ta' prolactin fil-plażma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Sintomi komuni ħafna meta ittiehdet doża eċċessiva (inċidenza $> 10\%$) jinkludu takikardija, aġitazzjoni/aggressività, diżartriya, sintomi ekstrapiramidali varji, u telf tas-sensi li tvarja minn sedazzjoni sa koma.

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibbilment Sindromu Newrolettiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demmi għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari ($< 2\%$ tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Ġew irrappurtati każijiet fatali b'dożi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa haj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġjar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Rimettar sfurzati mhux irrakkomandat. Jistgħu jkunu indikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġjar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil tal-istonku, l-għoti ta' faħam attivati). L-għoti fl-istess hin tal-faħam attivati wera li jnaqqas il-bijodisponibilità orali ta' olanzapine b'50% sa 60%.

Kura sintomatika u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skont il-qagħda klinika,

inkluż il-kura għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimetici b'attività beta-agonista għax l-istimulazzjoni beta tista' taggrava l-pressjoni baxxa. Huwa neċessarju l-monitoraġġ kardjovaskulari biex tinduna b'taħbit irregolari tal-qalb li jista' jseħh. Għandhom jitkomplew is-superviżjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, Kodiċi ATC: N05AH03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine huwa sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdati li juri profil farmakoloġiku ta' firxa wiesa' ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi (K_i ; < 100 nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinergici M₁-M₅; α_1 adrenergici; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-annimali b'olanzapine indikaw antagoniżmu għal 5HT, dopamine, u dak kolinergiku, konsistenti mal-profil ta' rbit mar-riċettur. Olanzapine wera affinità akbar *in vitro* għar-riċetturi ta' serotonin 5-HT₂ milli ta' dopamine D₂ u attività *in vivo* akbar għal 5-HT₂ milli għal D₂. Studji elettrofizjoloġici wrew illi olanzapine b'mod selettiv naqqas l-istimulazzjoni tan-newroni dopaminergici mesolimbici (A10), waqt li kellu ftit effett fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni tal-muskoli. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' attività antipsikotika, f'dożi anqas minn dawh li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effett mhux mixtieq fuq il-muskoli. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi oħra, olanzapine iżid ir-rispons għal test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa irbit ta' 5HT_{2A} oġġla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wieħed (SPECT) f'pazjenti skizofrenici wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom irbit strijatali D₂ anqas milli f'pazjenti li rrispondew għal xi antipsikotiċi oħra jew għal risperidone, waqt li kienu komparabbli għall-pazjenti li irrispondew għal clozapine.

Effikaċja klinika

Fi provi kkontrollati tnejn minn tnejn bil-placebo u tnejn minn tlieta bil-komparatur b'aktar minn 2,900 pazjenti skizofrenici li kellhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, ta' sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofrenija, ta' manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbji relatati oħra li kien jinkludi 1,481 pazjent li kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' punteġġ ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skont l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġġ ta' l-atteġġament bejn il-bidu u fl-aħħar tal-kura wriet titjib statistikament sinifikanti ($p = 0.001$) favur olanzapine (-6.0) kontra haloperidol (-3.1).

F'pazjenti b'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mħallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-placebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis ta' sintomi ta' manija f'aktar minn 3 ġimgħat. Olanzapine wera wkoll riżultati effikaċji li jistgħu jiġu kumparati ma' haloperidol fit-termini tal-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni sintomatika minn manija u depressjoni F'6 u 12-il ġimgħa. Fi studju ta' terapija ta' pazjenti kkurati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat fi tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew

b'valproate.

Fi studju ta' 12-il xahar ta' prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'episodju ta' manija, li kienu diġà ikkontrollati u b'olanzapine, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine wera wkoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki godda ta' manija kif ukoll f'attakki godda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati u b'olanzapine u lithium flimkien, kienu mbagħad iimqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew lithium wahdu. Olanzapine ma kienx statistikament inferjuri għal lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

Fi studju ta' 18-il xhar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mhallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdati (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għal lithium jew għal valproate wahdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skont il-kriterji (dijanostiċi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolesxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/kuljum. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolesxenti žiedu aktar fil-piż b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' l-adulti. Il-grad ta' tibdil fil-kolesterol totali waqt is-sawm, kolesterol tat-tip LDL, trigliceridi, u prolactin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolesxenti milli fl-adulti. M'hemmx dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine huwa assorbit sew wara li jittiehed mill-ħalq, jilħaq l-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-bijodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta' olanzapine kienet ta' madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine huwa fil-biċċa 'l kbira marbut mal-albumina u α_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine huwa mmetabolizzat fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jiċċirkola huwa 10-N-glukoronide, li ma jaqsamx il-barriera bejn id-demm u l-moħħ. L-enżimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontribwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn dehru sinifikament anqas f'attività farmakoloġika *in vivo* milli fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakoloġika predominanti ġejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-ħalq, il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' olanzapine f'suġġetti b'saħħithom varjat fuq il-bażi tal-età u sess.

F'anzjani b'saħħithom (65 u fuqhom) f'paragun ma' pazjenti mhux anzjani, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja twalet (51.8 paragon ma' 33.8 siegħa) u t-tneħħija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/siegħa). Il-varjabilità farmakokinetika osservata fl-anzjani hija fl-istess livell ta' dawk li mhux anzjani. F'44 pazjenti skizofrenici li għandhom > 65 sena, id-dosaġġ minn 5 sa 20 mg/kuljum ma

kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F'pazjenti nisa f'paragun ma' rġiel il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet kemmxejn itwal (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tneħħija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/sieġha). Madankollu, olanzapine (5-20 mg) wera profil ta' sigurtà kumparabbli f'pazjenti nisa (n=467) u f'pazjenti rġiel (n=869).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina < 10 ml/min) f'paragun ma' pazjenti b'saħħithom, ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni (37.7 kontra 32.4 sieġha) jew il-clearance (21.2 kontra 25.0 l/sieġha). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wiehied u iehor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Indeboliment epatiku

Studju żgħir dwar l-effett ta' indeboliment fil-funzjoni tal-fwied f'6 suġġetti b'ċirrozi klinikament sinifikanti (Klassifikazzjoni Childs Pugh A (n = 5) u B (n = 1)) wera effett minimu fuq il-farmakokinetika ta' olanzapine (2.5 – 7.5 mg bħala doża waħda) mogħti b;mod orali: Suġġetti b'disfunzjoni epatika ħafifa għal moderata kellhom zieda żgħira fit-tneħħija sistemika u half-time ta' eliminazzjoni aktar mġaġġla meta mqabbla ma' suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (n = 3). Kien hemm aktar nies li jpejpu fost is-suġġetti b'ċirrozi (4/6; 67 %) milli fost is-suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (0/3; 0 %).

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet itwal (38.6 kontra 30.4 sieġha) u l-clearance inqas (18.6 kontra 27.7 l/sieġha).

Il-clearance ta' olanzapine mill-plażma huwa anqas f'pazjenti anzjani f'paragun ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragun ma' l-irġiel, u f'dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Madankollu, l-impatt ta' l-età, is-sess, jew tat-tipjip fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

Fi studju ta' pazjenti Kawkasi, Ġappuniżi, u Ċiniżi, ma kien hemm ebda differenzi fil-parametri farmakokinetici fost it-tliet popolazzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena): Il-farmakokinetika ta' olanzapine fl-adolexxenti u fl-adulti hija simili. Fi studji klinici, il-medja ta' espożizzjoni għal olanzapine kienet bejn wiehied u iehor ta' 27% oġġla fl-adolexxenti. Id-differenzi demografici bejn l-adolexxenti u l-adulti jinkludu medja anqas ta' piż tal-ġisem u anqas adolexxenti kienu jpejpu. Fatturi bħal dawn x'aktarx li jikkontribwixxu għall-medja ta' espożizzjoni oġġla osservata fl-adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettici qawwija: attività baxxa, koma, roġġha, konvulżjonijiet klonici, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żieda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehied u iehor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali waħidhom sa 100 mg/kg u għexu. Sinjali klinici inkludew sedazzjoni (użu ta' kalmanti), atassja, roġġha, takikardja, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u anoreksja. Fix-xadini, doži orali waħidhom sa 100 mg/kg irriżultaw fi prostrazzjoni u, f'doži oġġla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' doži ripetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti prominenti kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u taqlib periferali ematologici. Żviluppat it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'doži għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru, u tibdiliet morfologici fl-epitilju tal-vagiina u fis-sider.

Tossicità ematologica

Effetti fuq il-parametri ematologiċi nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-ġrieden u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabt l-ebda prova ta' ċitotossicità tal-mudullun. Newtropsenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb ikkurati bi 8 jew 10 mg/kg/kuljum (espożizzjoni totali ta' olanzapine [erja taht il-kurva] hija 12 sa 15-il darba aktar minn dik ta' raġel mogħti doża ta' 12 mg). Fi klieb fejn l-għadd taċ-ċelluli tad-demem huwa anqas minn normal, ma kien hemm ebda effetti avversi fuq ċelloli proġenituri u ċelloli proliferanti tal-mudullun.

Tossicità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellu ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-hila ta' tghammir tal-firien ta' sess maskili. Iċ-ċikli estruwi kienu affettwati b'doži ta' 1.1 mg/kg (3 darbjet id-doża massima fil-bniedem) u l-parametri tar-riproduzzjoni kienu influwenzati fil-firien mogħtija 3 mg/kg (9 darbjet id-doża massima fil-bniedem). Fil-frieħ tal-firien mogħtija olanzapine, kienu osservati dewmien fl-iżvilupp tal-fetu u tnaqqis għal xi żmien fl-attività tal-frieħ.

Mutagenicità

Olanzapine ma ikkawżax mutagenicità jew klastoġeniċità f'firxa shiħa ta' testijiet standard, li nkludew testijiet ta' mutazzjoni tal-mikrobi kif ukoll testijiet fuq il-mammiferi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Ibbażat fuq riżultati ta' studji fuq il-ġrieden u l-firien, il-konklużjoni kienet li olanzapine mhuwiex kanċeroġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Maize starch
Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 8000
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Strixxi bil-folji tal-aluminju/aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 28 pillola miksija b'rita f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/635/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10.06.2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Apotex 5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola miksija b'rita fiha 126.34 mg ta' lactose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli bojod, tondi, bikonvessi, miksija b'rita, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OLA' fuq '5' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine huwa indikat għall-kura tal-iskizofrenja.

Olanzapine huwa effettiv biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni pożittiva fil-bidu tal-kura.

Olanzapine huwa indikat għall-kura ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li kellhom rispons b'olanzapine fl-episodju ta' manija tagħhom, olanzapine huwa indikat għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Skizofrenja: Id-doża tal-bidu rrakkomandata għal olanzapine hija 10 mg kuljum.

Episodju ta' manija: Id-doża tal-bidu hija ta' 15 mg bħala doża waħda kuljum bħala monoterapija jew 10 mg kuljum f'terapija flimkien ma' xi sustanza oħra (ara sezzjoni 5.1).

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rrakkomandata tal-bidu hija 10 mg/kuljum. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun ikkurat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju ġdid ta' manija, imhallat, jew ta' depressjoni, il-kura b'olanzapine għandha titkompla (bl-aħjar użu tad-doża skont il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu kkurati s-sintomi tal-burdati, kif indikat klinikament.

Waqt il-kura ta' skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, d-dożaġġ ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-bażi ta' l-istat kliniku individwali minn 5 mg sa 20 mg/kuljum. Żieda għal doża akbar mid-doża tal-bidu rrakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa.

Olanzapine tista' tinghata mal-ikel jew fuq stonku vojt għax l-assorbiment ma jìgix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jìgi kkunsidrat meta jitwaqqaf olanzapine.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Doża anqas fil-bidu (5 mg/kuljum) mhux indikata normalment imma għandha tiġi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 sena jew aktar meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

Għandu jìgi kkunsidrat tnaqqis fid-doża inizjali (5 mg/kuljum) għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża inizjali għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

Id-doża tal-bidu u l-medda tad-doži m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiżdied bit-tipip. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku u jekk ikun hemm bżonn tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine (ara sezzjoni 4.5).

Meta hemm aktar minn fattur wiehed li jista' jirriżulta f'metaboliżmu aktar bil-mod (sess femminili, età ġerjatrika, individwu ma jpejpu), għandha tinghata kunsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Żieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti ta' taħt it-18-il sena peress li m'hemm informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' żieda fil-piż u tibdil fix-xahmijiet u prolaktin f'pazjenti adolexxenti milli fl-istudji ta' pazjenti adulti (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li għandhom ir-riskju ta' glawkoma tat-tip *narrow angle*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waq t kura bl-antipsikotiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet sa xi ftit ġimghat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba, minhabba żieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il ġimgha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba, kien hemm żieda ta' darbtejn aktar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti kkurati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza oġhla ta' l-imwiet ma kienitx assoċjata mad-doża ta' olanzapine (doża medja kuljum ta' 4.4 mg) jew it-tul ta' żmien tal-kura. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wiehed jibla', is-sedazzjoni (użu ta' kalmanti), il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż. pulmonite, bil- jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkomitanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oġhla f'dawk ikkurati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE, eż. puplesija, attacchi iskemiċi temporanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm żieda ta' 3 darbiet akbar ta' CVAE f'pazjenti kkurati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). Il-pazjenti kollha kkurati b'olanzapine jew bi plaċebo u li kellhom avveniment ċerebro-vaskulari, kellhom fatturi ta' riskju li kienu jeżistu minn qabel. L-età ta' > 75 sena u d-demenzja tat-tip vaskulari jew imħallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' kura b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux irrakkomandat l-użu ta' olanzapine fil-kura tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-plaċebo fil-kura tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa effettiva tal-mediċini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b'2.5 mg/kuljum u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg kuljum ibbażat fuq il-gudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti mediċinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew irrappurtati bħala NMS kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' olanzapine ukoll. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' NMS huma deni għoli, ebusija tal-muskoli, stat mentali alterat u evidenza ta' instabbiltà awtonomika (pressjoni tad-demm jew tal-polz irregolari, takikardija, għaraq eċċessiv, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-mediċini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demm u/jew żvilupp jew dijabete tmur għall-agħar xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, għet irrappurtata żieda fil-piż tal-ġisem u din tista' tkun minhabba li jkun hemm tendenza li tiżdied fil-piż.

Skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna, huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demm jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal tixrob ħafna, tagħmel ħafna pipi, tiekol iżjed mis-soltu, u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-agħar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xaħmijiet f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara sezzjoni 4.8). Tibdil fil-livell tax-xaħmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikament xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xaħmijiet fid-demm u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xaħmijiet. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għal-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 5 snin.

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet incidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, wiehed għandu joqgħod attent meta jkun preskritt għall-pazjenti

b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni tal-fwied

Elevazzjonijiet ta' l-enzimi aminotransferases tal-fwied, alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST) għal żmien qasir, li ma jurux sintomi, kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Wiehed għandu joqgħod attent u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'ALT u/jew AST elevati, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm qabel, assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini li jistu' jkunu tossiċi għall-fwied. F'kazijiet fejn saret dijanjożi ta' l-epatite (inkluż il-mard tal-fwied epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tip imħallat), il-kura ta' olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropsja

Wiehed għandu joqgħod attent f'pazjenti b'numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofili għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi medicini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropsja, f'pazjenti bi storja ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehdid ta' xi medicina, f'pazjenti bi tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, kura bir-raġġi jew kimoterapija, u f'pazjenti b'kundizzjonijiet b'numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsja kienet irrappurtata spiss meta olanzapine u valproate intużaw flimkien (ara sezzjoni 4.8).

Twaqqif tal-kura

B'mod rari ($\geq 0.01\%$ u $< 0.1\%$) ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnija, roġħda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skont Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] fi kwalunkwe hin wara l-valur bażiku f'pazjenti b'valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaci meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, wiehed għandu joqgħod attent meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu konġenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demem jew manjesju baxx fid-demem.

Tromboemboliżmu

B'mod mhux komuni ($\geq 0.1\%$ u $< 1\%$) ġiet irrappurtata assoċjazzjoni temporali bejn il-kura b'olanzapine u t-tromboemboliżmu fil-vini. Relazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' tromboemboliżmu fil-vini u l-kura b'olanzapine ma gietx stabbilita. Madankollu peress li pazjenti bi skizofrenija hafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziżi għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE, eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u jittiehdu l-miżuri ta' prevenzjoni.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Minhabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS, wiehed għandu joqgħod attent meta dan jingħata flimkien ma' medicini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minhabba li *in vitro* juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li kellhom xi darba aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' l-aċċessjonijiet. Kienu b'mod mhux komuni rappurtati aċċessjonijiet f'pazjenti meta kkurati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-kazijiet, storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal aċċessjonijiet kienu rappurtati.

Diskinesija Tardiva

Fi studji komparattivi li damu sena jew anqas, olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza mnaqqsa ta' diskinesija b'riżultat tal-kura b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskinesija tardiva jiżdied b'espozizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta'

diskinesija tardiva f'pazjenti li qed jiehdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiżiedu biż-żmien kif ukoll joħorġu wara li titwaqqaf il-kura.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demm tkun meħuda perjodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għall-għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jiehdu olanzapine. Fi studju retrospettiv ta' osservazzjoni fi grupp ta' pazjenti b'karatteristiċi simili, ir-riskju tal-possibbiltà ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti kkurati b'olanzapine kien madwar darbtejn ir-riskju f'pazjenti li ma kinux qed jużaw l-antipsikotiċi. Fl-istudju, ir-riskju ta' olanzapine kien simili għar-riskju minn antipsikotiċi atipici li kienu inklużi f'analizi ta' numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Lactose

Il-pilloli miksija b'rita Olanzapine Apotex fihom il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' medicini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru fl-adulti biss.

Potenzjal ta' interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine huwa mmetabolizzat b'CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkaġunaw jew jinibixxu din l-iżoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi attivat mit-tipji u b'carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Giet osservata żieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-ġisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rrakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine jekk ikun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metaboliżmu ta' olanzapine. Iz-żieda medja f'olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iz-żieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Wieħed għandu jikkunsidra doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Wieħed għandu jikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk tinbeda xi kura b'inibitur ta' CYP1A2.

Bijodisponibilità mnaqqsa

Faham attivata inaqas il-bijodisponibilità ta' olanzapine li tittieħed mill-halq b'50 sa 60% u għalhekk għandu jittieħed għal ta' l-inqas sagħtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), dozi b'wahdiet ta' antaċidi (aluminium, magnesium) jew cimetidine ma nstabux li jaffettwaw sinifikatament il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza direttament jew indirettament l-effetti ta' l-agonisti ta' dopamine .

In vitro, olanzapine ma jinibixxi l-izoenzimi prinċipali CYP450 (eż. 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metaboliżmu tas-sustanzi attivi li ġejjin: anti-dipressant triċikliku (jirrapreżenta l-aktar il-passaġġ permezz ta' CYP2D6), warfarina (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) jew diazepam (CYP3A4 u 2C19).

Olanzapine ma wera ebda reazzjoni meta ttiehed flimkien ma' lithium jew biperiden.

Osservazzjoni terapewtika tal-livelli ta' valproate fil-plażma ma ndikax li tibdil fid-dożaġġ ta' valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jiehdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux irrakkomandat l-użu konkomitanti ta' olanzapine ma' prodotti mediċinali kontra l-Parkinson f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson u d-demenzja (ara sezzjoni 4.4).

L-Intervall QTc

Għandha tintuża l-kawtela jekk olanzapine qiegħed jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm ebda studji adegwati u kkontrollati sewwa f'nisa waqt it-tqala. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jgħarrfu lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu tqal jew jekk qed jippjanaw li jinqabdu tqal waqt il-kura b'olanzapine. Madankollu, minhabba li d-dejta fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm fuq il-fetu.

Trabi tat-twelid esposti għal antipsikotiċi (inkluż aripiprazole) matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi inkluż sintomi ekstrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-għoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-halib tas-sider. L-espożizzjoni (mg/kg) medja fit-trabi fl-istat fiss kienet stmata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux lit-tarbija jekk qed jiehdu olanzapine.

Fertilità

L-effetti fuq il-fertilità mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3 għal informazzjoni ta' qabel l-użu kliniku).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minhabba li olanzapine jista' jikkawża sonnolenza u sturdament, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-użu ta' magni, inklużi l-karozzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (jidhru $f \geq 1\%$ tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, zieda fil-piż, eosinofilja, livelli għolja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, zieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtopenija (ara sezzjoni 4.4), diskineżja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, zieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied u li huma mumentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, għeja, deni, artralġja, zieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mnizzla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
	Eosinofilja Lewkopenija ¹⁰ Newtopenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹	
Disturbi fis-sistema immuni				
		Sensittività eċċessiva ¹¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
Zieda fil-piż ¹	Livelli għolja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli għolja ta' glucose ⁴ Livelli għolja ta' trigliċeridi ^{2,5} Glikosurja Zieda fl-aptit	Żvilupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjata ma' ketoacidożi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskin eżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rrapportat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja Temtim ¹¹ Sindromu ta' saqajn irrikwieti ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluż l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwiya ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalment fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epatite (inkluż mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja		Reazzjoni tal-medicina b'eożinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				
	Artralġja ⁹		Rabdomijolizi ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, żamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara sezzjoni 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Hruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Gheja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata żieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 47 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22%), $\geq 15\%$ kienet komuni (4.2%) u $\geq 25\%$ ma kinitx komuni (0.8%). Wara espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 48 ġimgħa), il-pazjenti li żiedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienu komuni hafna (64.4%, 31.7% u 12.3% rispettivament).

² Iż-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliceridi) kienu oġhla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

³ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.17 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l). Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.17 - < 6.2$ mmol/l) għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.56 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 7 mmol/l). Tibdil fil-livelli taz-zokkor waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) għal għoljin (≥ 7 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni hafna.

^{P6 P} Fi studji kliniċi, l-inċidenza tal-marda ta' Parkinson u distonja f'pazjenti kkurati b'olanzapine kienet numerikament oġhla, imma statistikament mhux differenti b'mod sinifikattiv mill-plaċebo. Pazjenti kkurati b'olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatizja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata ma' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif iddettaljat li fil-passat kien hemm disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax wiehed jikkonkludi li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

⁷ Ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnija, roghda, ansjetà, tqalligh u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

⁸ Fi studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgħa, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabzu l-ogħla limitu tal-marġni normali f' madwar 30% tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod ġenerali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-ogħla limitu tal-marġni normali.

⁹ Avveniment avvers identifikat minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹⁰ Kif evalwat minn valuri meħuda minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹¹ Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza ddeterminata bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹² Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza stmata fl-ogħla limitu tan-95% intervall ta' kunfidenza bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

Espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 48 ġimgħa)

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tibdil avvers, klinikament sinifikanti fiż-żieda fil-piż, fil-glucose, fil-kolesterol totali/LDL/HDL jew trigliceridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demmi naqset wara madwar 4-6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, kura b'olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza ogħla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni ħafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letargija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu spiss osservati

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikożi dovuta għall-medicina (agonist ta' dopamine) assoċjata mal-marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-alluċinazzjonijiet, kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo.

Fi studju kliniku wieħed f'pazjenti b'manija bipolar, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza ta' newtropenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jistgħu jkunu livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irriżulta f'żieda fil-livelli (> 10%) ta' roġħda, nixfa fil-ħalq, żieda fl-aptit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll spiss irrappurtat. Waqt kura b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem seħħet fi 17.4% tal-pazjenti waqt il-kura akuta (sa 6 ġimgħat). Kura b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju ieħor f'pazjenti b'mard bipolar kienet assoċjata ma' żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem f'39.9% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fit-tfal u pazjenti adolexxenti taħt it-18-il sena.

Għalkemm ma sarux studji kliniċi mfassla biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni minn studji fl-adolexxenti giet imqabbla ma' dik minn studji fl-adulti.

It-tabella li ġejja tigbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bi frekwenza akbar f'pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) milli f'pazjenti adulti, jew reazzjonijiet avversi li ġew identifikati biss waqt studji kliniċi ta' terminu qasir f'pazjenti adolexxenti. Żieda fil-piż klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$) tidher li hija aktar frekwentement fil-popolazzjoni ta' l-adolexxenti meta mqabbla ma' l-adulti li kellhom l-istess ammont ta' espożizzjoni għall-prodott. L-ammont ta' żieda fil-piż u l-proporzjon ta' pazjenti adolexxenti li kellhom żieda fil-piż klinikament sinifikanti kienu akbar b'espożizzjoni għal perjodu twil (mill-inqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perjodu qasir.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni ħafna:</i> Żieda fil-piż ¹³ , livelli elevati ta' trigliċeridi ¹⁴ , żieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol ¹⁵
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni ħafna:</i> Sedazzjoni (inklużi: ipersomnja, letargija, sedazzjoni (użu ta' kalmanti), sonnolenza).
Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Halq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni ħafna:</i> Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).
Investigazzjonijiet <i>Komuni ħafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ¹⁶ .

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 22 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem (kg) kienet komuni ħafna (40.6%), $\geq 15\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni (7.1%) u $\geq 25\%$ kienet komuni (2.5%). B'esperjenzja fit-tul (mill-inqas 24 ġimgħa), 89.4% żiedu $\geq 7\%$, 55.3% żiedu $\geq 15\%$ u 29.1% żiedu $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem.

¹⁴ Innutat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.016 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

¹⁵ Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm minn normal fil-linja bażi (< 4.39 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni. Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 4.39 - < 5.17 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni ħafna.

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati livelli għoljin ta' prolactin fil-plażma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Sintomi komuni ħafna meta ittiehdet doża eċċessiva (inċidenza $> 10\%$) jinkludu takikardija, aġitazzjoni/aggressività, diżartriya, sintomi ekstrapiramidali varji, u telf tas-sensi li tvarja minn sedazzjoni sa koma.

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibbilment Sindromu Newrolettiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demem għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari ($< 2\%$ tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Ġew irrappurtati każijiet fatali b'dożi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa haj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine mehud b'mod orali.

L-immaniġġjar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Rimettar sfurzati mhux irrakkomandat. Jistgħu jkunu indikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġjar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil tal-istonku, l-għoti ta' faħam attivati). L-għoti fl-istess hin tal-faħam attivati wera li jnaqqas il-bijodisponibilità orali ta' olanzapine b'50% sa 60%.

Kura sintomatika u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skont il-qagħda klinika,

inkluż il-kura għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimetici b'attività beta-agonista għax l-istimulazzjoni beta tista' taggrava l-pressjoni baxxa. Huwa neċessarju l-monitoraġġ kardjovaskulari biex tinduna b'taħbit irregolari tal-qalb li jista' jseħh. Għandhom jitkomplew is-superviżjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamici

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, Kodiċi ATC: N05AH03.

Effetti farmakodinamici

Olanzapine huwa sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdati li juri profil farmakologiku ta' firxa wiesa' ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi (K_i ; < 100 nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskarinici kolinerġici M₁-M₅; α_1 adrenergici; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-annimali b'olanzapine indikaw antagoniżmu għal 5HT, dopamine, u dak kolinerġiku, konsistenti mal-profil ta' rbit mar-riċettur. Olanzapine wera affinità akbar *in vitro* għar-riċetturi ta' serotonin 5-HT₂ milli ta' dopamine D₂ u attività *in vivo* akbar għal 5-HT₂ milli għal D₂. Studji elettrofizjoloġici wrew illi olanzapine b'mod selettiv naqqas l-istimulazzjoni tan-newroni dopaminergici mesolimbici (A10), waqt li kellu ftit effett fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni tal-muskoli. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' attività antipsikotika, f'dożi anqas minn dawh li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effett mhux mixtieq fuq il-muskoli. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotici oħra, olanzapine iżid ir-rispons għal test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħhom, olanzapine iproduċa irbit ta' 5HT_{2A} oġġla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wieħed (SPECT) f'pazjenti skizofrenici wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom irbit strijatali D₂ anqas milli f'pazjenti li rrispondew għal xi antipsikotici oħra jew għal risperidone, waqt li kienu komparabbli għall-pazjenti li irrispondew għal clozapine.

Effikaċja klinika

Fi provi kkontrollati tnejn minn tnejn bil-placebo u tnejn minn tlieta bil-komparatur b'aktar minn 2,900 pazjenti skizofrenici li kellhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, ta' sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofrenija, ta' manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbji relatati oħra li kien jinkludi 1,481 pazjent li kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' punteġġ ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skont l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġġ ta' l-atteġġament bejn il-bidu u fl-aħħar tal-kura wriet titjib statistikament sinifikanti ($p = 0.001$) favur olanzapine (-6.0) kontra haloperidol (-3.1).

F'pazjenti b'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mħallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-placebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis ta' sintomi ta' manija f'aktar minn 3 ġimgħat. Olanzapine wera wkoll riżultati effikaċji li jistgħu jiġu kumparati ma' haloperidol fit-termini tal-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni sintomatika minn manija u depressjoni F'6 u 12-il ġimgħa. Fi studju ta' terapija ta' pazjenti kkurati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat fi tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew

b'valproate.

Fi studju ta' 12-il xahar ta' prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'episodju ta' manija, li kienu diġà ikkontrollati u b'olanzapine, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine wera wkoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki godda ta' manija kif ukoll f'attakki godda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati u b'olanzapine u lithium flimkien, kienu mbagħad iimqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew lithium wahdu. Olanzapine ma kienx statistikament inferjuri għal lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

Fi studju ta' 18-il xhar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mħallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdati (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għal lithium jew għal valproate wahdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skont il-kriterji (dijanostiċi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolesxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/kuljum. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolesxenti žiedu aktar fil-piż b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' l-adulti. Il-grad ta' tibdil fil-kolesterol totali waqt is-sawm, kolesterol tat-tip LDL, trigliceridi, u prolactin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolesxenti milli fl-adulti. M'hemmx dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine huwa assorbit sew wara li jittiehed mill-ħalq, jilħaq l-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-bijodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta' olanzapine kienet ta' madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine huwa fil-biċċa 'l kbira marbut mal-albumina u α_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine huwa mmetabolizzat fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jiċċirkola huwa 10-N-glukoronide, li ma jaqsamx il-barriera bejn id-demm u l-moħħ. L-enżimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontribwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn dehru sinifikament anqas f'attività farmakoloġika *in vivo* milli fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakoloġika predominanti ġejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-ħalq, il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' olanzapine f'suġġetti b'saħħithom varjat fuq il-bażi tal-età u sess.

F'anzjani b'saħħithom (65 u fuqhom) f'paragun ma' pazjenti mhux anzjani, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja twalet (51.8 paragon ma' 33.8 siegħa) u t-tneħħija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/siegħa). Il-varjabilità farmakokinetika osservata fl-anzjani hija fl-istess livell ta' dawk li mhux anzjani. F'44 pazjenti skizofrenici li għandhom > 65 sena, id-dosaġġ minn 5 sa 20 mg/kuljum ma

kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F'pazjenti nisa f'paragun ma' rġiel il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet kemmxejn itwal (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tneħħija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/sieġha). Madankollu, olanzapine (5-20 mg) wera profil ta' sigurtà kumparabbli f'pazjenti nisa (n=467) u f'pazjenti rġiel (n=869).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina < 10 ml/min) f'paragun ma' pazjenti b'saħħithom, ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni (37.7 kontra 32.4 sieġha) jew il-clearance (21.2 kontra 25.0 l/sieġha). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wiehied u iehor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Indeboliment epatiku

Studju żgħir dwar l-effett ta' indeboliment fil-funzjoni tal-fwied f'6 suġġetti b'ċirrozi klinikament sinifikanti (Klassifikazzjoni Childs Pugh A (n = 5) u B (n = 1)) wera effett minimu fuq il-farmakokinetika ta' olanzapine (2.5 – 7.5 mg bħala doża waħda) mogħti b;mod orali: Suġġetti b'disfunzjoni epatika ħafifa għal moderata kellhom zieda żgħira fit-tneħħija sistemika u half-time ta' eliminazzjoni aktar mgħaġġla meta mqabbla ma' suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (n = 3). Kien hemm aktar nies li jpejpu fost is-suġġetti b'ċirrozi (4/6; 67 %) milli fost is-suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (0/3; 0 %).

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet itwal (38.6 kontra 30.4 sieġha) u l-clearance inqas (18.6 kontra 27.7 l/sieġha).

Il-clearance ta' olanzapine mill-plażma huwa anqas f'pazjenti anzjani f'paragun ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragun ma' l-irġiel, u f'dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Madankollu, l-impatt ta' l-età, is-sess, jew tat-tipjip fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

Fi studju ta' pazjenti Kawkasi, Ġappuniżi, u Ċiniżi, ma kien hemm ebda differenzi fil-parametri farmakokinetici fost it-tliet popolazzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena): Il-farmakokinetika ta' olanzapine fl-adolexxenti u fl-adulti hija simili. Fi studji klinici, il-medja ta' espożizzjoni għal olanzapine kienet bejn wiehied u iehor ta' 27% oġġla fl-adolexxenti. Id-differenzi demografici bejn l-adolexxenti u l-adulti jinkludu medja anqas ta' piż tal-ġisem u anqas adolexxenti kienu jpejpu. Fatturi bħal dawn x'aktarx li jikkontribwixxu għall-medja ta' espożizzjoni oġġla osservata fl-adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newroletici qawwija: attività baxxa, koma, roġġda, konvulżjonijiet klonici, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żieda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehied u iehor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali waħidhom sa 100 mg/kg u għexu. Sinjali klinici inkludew sedazzjoni (użu ta' kalmanti), atassja, roġġda, takikardja, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u anoreksja. Fix-xadini, doži orali waħidhom sa 100 mg/kg irriżultaw fi prostrazzjoni u, f'doži oġġla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' doži ripetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti prominenti kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u taqlib periferali ematologici. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'doži għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru, u tibdiliet morfologici fl-epitilju tal-vagiña u fis-sider.

Tossicità ematologica

Effetti fuq il-parametri ematologici nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-ġrieden u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabet l-ebda prova ta' ċitotossicità tal-mudullun. Newtroopenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb ikkurati bi 8 jew 10 mg/kg/kuljum (espożizzjoni totali ta' olanzapine [erja taht il-kurva] hija 12 sa 15-il darba aktar minn dik ta' raġel mogħti doża ta' 12 mg). Fi klieb fejn l-għadd taċ-ċelluli tad-demem huwa anqas minn normal, ma kien hemm ebda effetti avversi fuq ċelloli proġenituri u ċelloli proliferanti tal-mudullun.

Tossicità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellu ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-hila ta' tghammir tal-firien ta' sess maskili. Iċ-ċikli estruwi kienu affettwati b'doži ta' 1.1 mg/kg (3 darbjet id-doża massima fil-bniedem) u l-parametri tar-riproduzzjoni kienu influwenzati fil-firien mogħtija 3 mg/kg (9 darbjet id-doża massima fil-bniedem). Fil-frieħ tal-firien mogħtija olanzapine, kienu osservati dewmien fl-iżvilupp tal-fetu u tnaqqis għal xi żmien fl-attività tal-frieħ.

Mutagenicità

Olanzapine ma ikkawżax mutagenicità jew klastoġeniċità f'firxa shiħa ta' testijiet standard, li nkludew testijiet ta' mutazzjoni tal-mikrobi kif ukoll testijiet fuq il-mammiferi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Ibbażat fuq riżultati ta' studji fuq il-ġrieden u l-firien, il-konklużjoni kienet li olanzapine mhuwiex kanċeroġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Maize starch
Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 8000
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Strixxi bil-folji tal-aluminju/aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 28, 56 u 98 pillola miksija b'rita f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10.06.2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Apotex 7.5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 7.5 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola miksija b'rita fiha 189.50 mg ta' lactose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli bojod, tondi, bikonvessi, miksija b'rita, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OLA' fuq '7.5' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine huwa indikat għall-kura tal-iskizofrenja.

Olanzapine huwa effettiv biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni pożittiva fil-bidu tal-kura.

Olanzapine huwa indikat għall-kura ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li kellhom rispons b'olanzapine fl-episodju ta' manija tagħhom, olanzapine huwa indikat għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Skizofrenja: Id-doża tal-bidu rrakkomandata għal olanzapine hija 10 mg kuljum.

Episodju ta' manija: Id-doża tal-bidu hija ta' 15 mg bħala doża waħda kuljum bħala monoterapija jew 10 mg kuljum f'terapija flimkien ma' xi sustanza oħra (ara sezzjoni 5.1).

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rrakkomandata tal-bidu hija 10 mg/kuljum. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun ikkurat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju ġdid ta' manija, imhallat, jew ta' depressjoni, il-kura b'olanzapine għandha titkompla (bl-aħjar użu tad-doża skont il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu kkurati s-sintomi tal-burdati, kif indikat klinikament.

Waqt il-kura ta' skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, id-doża ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-bażi ta' l-istat kliniku individwali minn 5 mg sa 20 mg/kuljum. Żieda għal doża akbar mid-doża tal-bidu rrakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa.

Olanzapine tista' tinghata mal-ikel jew fuq stonku vojt għax l-assorbiment ma jìgix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jìgi kkunsidrat meta jitwaqqaf olanzapine.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Doża anqas fil-bidu (5 mg/kuljum) mhux indikata normalment imma għandha tiġi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 sena jew aktar meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

Għandu jìgi kkunsidrat tnaqqis fid-doża inizjali (5 mg/kuljum) għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża inizjali għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

Id-doża tal-bidu u l-medda tad-doži m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiżdied bit-tipip. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku u jekk ikun hemm bżonn tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine (ara sezzjoni 4.5).

Meta hemm aktar minn fattur wiehed li jista' jirriżulta f'metaboliżmu aktar bil-mod (sess femminili, età ġerjatrika, individwu ma jpejpu), għandha tinghata konsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Żieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taħt it-18-il sena peress li m'hemm informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' żieda fil-piż u tibdil fix-xahmijiet u prolaktin f'pazjenti adolesxenti milli fl-istudji ta' pazjenti adulti (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li għandhom ir-riskju ta' glawkoma tat-tip *narrow angle*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waq t kura bl-antipsikotiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet sa xi ftit gimghat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba, minhabba żieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il gimgha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba, kien hemm żieda ta' darbtejn aktar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti kkurati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza oghla ta' l-imwiet ma kienitx assoċjata mad-doża ta' olanzapine (doża medja kuljum ta' 4.4 mg) jew it-tul ta' żmien tal-kura. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wiehed jibla', is-sedazzjoni (użu ta' kalmanti), il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż. pulmonite, bil- jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkomitanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oghla f'dawk ikkurati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE, eż. puplesija, attacchi iskemiċi temporanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm żieda ta' 3 darbiet akbar ta' CVAE f'pazjenti kkurati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). Il-pazjenti kollha kkurati b'olanzapine jew bi plaċebo u li kellhom avveniment ċerebro-vaskulari, kellhom fatturi ta' riskju li kienu jeżistu minn qabel. L-età ta' > 75 sena u d-demenzja tat-tip vaskulari jew imħallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' kura b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux irrakkomandat l-użu ta' olanzapine fil-kura tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-plaċebo fil-kura tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizzjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa effettiva tal-mediċini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b'2.5 mg/kuljum u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg kuljum ibbażat fuq il-gudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti mediċinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew irrappurtati bħala NMS kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' olanzapine ukoll. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' NMS huma deni għoli, ebusija tal-muskoli, stat mentali alterat u evidenza ta' instabbiltà awtonomika (pressjoni tad-demm jew tal-polz irregolari, takikardija, għaraq eċċessiv, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-mediċini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demm u/jew żvilupp jew dijabete tmur għall-agħar xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, għet irrappurtata żieda fil-piż tal-ġisem u din tista' tkun minħabba li jkun hemm tendenza li tiżdied fil-piż.

Skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna, huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demm jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal tixrob ħafna, tagħmel ħafna pipi, tiekol iżjed mis-soltu, u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-agħar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xahmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xahmijiet f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara sezzjoni 4.8). Tibdil fil-livell tax-xahmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikamet xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xahmijiet fid-demm u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xahmijiet. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għal-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 5 snin.

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet incidenza baxxa ta' grajjiet relatati. Madankollu, minħabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, wiehed għandu joqgħod attent meta jkun preskritt għall-pazjenti

b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni tal-fwied

Elevazzjonijiet ta' l-enżimi aminotransferases tal-fwied, alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST) għal żmien qasir, li ma jurux sintomi, kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Wiehed għandu joqgħod attent u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'ALT u/jew AST elevati, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm qabel, assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini li jistu' jkunu tossiċi għall-fwied. F'kazijiet fejn saret dijanjożi ta' l-epatite (inkluż il-mard tal-fwied epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tip imħallat), il-kura ta' olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropsja

Wiehed għandu joqgħod attent f'pazjenti b'numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofili għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi medicini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropsja, f'pazjenti bi storja ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi medicina, f'pazjenti bi tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, kura bir-raġġi jew kimoterapija, u f'pazjenti b'kundizzjonijiet b'numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsja kienet irrappurtata spiss meta olanzapine u valproate intużaw flimkien (ara sezzjoni 4.8).

Twaqqif tal-kura

B'mod rari ($\geq 0.01\%$ u $< 0.1\%$) ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnija, roġħda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skont Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] fi kwalunkwe hin wara l-valur bażiku f'pazjenti b'valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaci meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, wiehed għandu joqgħod attent meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu kongenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demm jew manjesju baxx fid-demm.

Tromboemboliżmu

B'mod mhux komuni ($\geq 0.1\%$ u $< 1\%$) ġiet irrappurtata assoċjazzjoni temporali bejn il-kura b'olanzapine u t-tromboemboliżmu fil-vini. Relazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' tromboemboliżmu fil-vini u l-kura b'olanzapine ma gietx stabbilita. Madankollu peress li pazjenti bi skizofrenija hafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziżi għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE, eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u jittiehdu l-miżuri ta' prevenzjoni.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Minhabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS, wiehed għandu joqgħod attent meta dan jingħata flimkien ma' medicini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minhabba li *in vitro* juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li kellhom xi darba aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' l-aċċessjonijiet. Kienu b'mod mhux komuni rappurtati aċċessjonijiet f'pazjenti meta kkurati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-kazijiet, storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal aċċessjonijiet kienu rappurtati.

Diskinesija Tardiva

Fi studji komparattivi li damu sena jew anqas, olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza mnaqqsa ta' diskinesija b'riżultat tal-kura b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskinesija tardiva jiżdied b'espozizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta'

diskinesija tardiva f'pazjenti li qed jiehdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiżiedu biż-żmien kif ukoll joħorġu wara li titwaqqaf il-kura.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demm tkun meħuda perjodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għall-għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jiehdu olanzapine. Fi studju retrospettiv ta' osservazzjoni fi grupp ta' pazjenti b'karatteristiċi simili, ir-riskju tal-possibbiltà ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti kkurati b'olanzapine kien madwar darbtejn ir-riskju f'pazjenti li ma kinux qed jużaw l-antipsikotiċi. Fl-istudju, ir-riskju ta' olanzapine kien simili għar-riskju minn antipsikotiċi atipici li kienu inklużi f'analizi ta' numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Lactose

Il-pilloli miksija b'rita Olanzapine Apotex fihom il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' medicini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru fl-adulti biss.

Potenzjal ta' interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine huwa mmetabolizzat b'CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkaġunaw jew jinibixxu din l-iżoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi attivat mit-tipji u b'carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Giet osservata żieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-ġisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rrakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine jekk ikun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metaboliżmu ta' olanzapine. Iz-żieda medja f'olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iz-żieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Wieħed għandu jikkunsidra doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Wieħed għandu jikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk tinbeda xi kura b'inibitur ta' CYP1A2.

Bijodisponibilità mnaqqsa

Faham attivat inaqqas il-bijodisponibilità ta' olanzapine li tittiehed mill-halq b'50 sa 60% u għalhekk għandu jittiehed għal ta' l-inqas sagħtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), dozi b'wahdiet ta' antaċidi (aluminium, magnesium) jew cimetidine ma nstabux li jaffettwaw sinifikatament il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza direttament jew indirettament l-effetti ta' l-agonisti ta' dopamine .

In vitro, olanzapine ma jinibixxi l-iżoenzimi prinċipali CYP450 (eż. 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metaboliżmu tas-sustanzi attivi li ġejjin: anti-dipressant triċikliku (jirrapreżenta l-aktar il-passaġġ permezz ta' CYP2D6), warfarina (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) jew diazepam (CYP3A4 u 2C19).

Olanzapine ma wera ebda reazzjoni meta ttiehed flimkien ma' lithium jew biperiden.

Osservazzjoni terapewtika tal-livelli ta' valproate fil-plażma ma ndikax li tibdil fid-dożaġġ ta' valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jiehdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux irrakkomandat l-użu konkomitanti ta' olanzapine ma' prodotti mediċinali kontra l-Parkinson f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson u d-demenzja (ara sezzjoni 4.4).

L-Intervall QTc

Għandha tintuża l-kawtela jekk olanzapine qiegħed jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaflu l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm ebda studji adegwati u kkontrollati sewwa f'nisa waqt it-tqala. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jgħarrfu lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu tqal jew jekk qed jippjanaw li jinqabdu tqal waqt il-kura b'olanzapine. Madankollu, minhabba li d-dejta fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm fuq il-fetu.

Trabi tat-twelid esposti għal antipsikotiċi (inkluż aripiprazole) matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi inkluż sintomi ekstrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-għoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-ħalib tas-sider. L-espożizzjoni (mg/kg) medja fit-trabi fl-istat fiss kienet stmata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux lit-tarbija jekk qed jiehdu olanzapine.

Fertilità

L-effetti fuq il-fertilità mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3 għal informazzjoni ta' qabel l-użu kliniku).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minhabba li olanzapine jista' jikkawża sonnolenza u sturdament, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-użu ta' magni, inklużi l-karozzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (jidhru $f \geq 1\%$ tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, zieda fil-piż, eosinofilja, livelli għolja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliceridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, zieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtopenija (ara sezzjoni 4.4), diskineżja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, zieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied u li huma mumentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, għeja, deni, artralġja, zieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
	Eosinofilja Lewkopenija ¹⁰ Newtopenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹	
Disturbi fis-sistema immuni				
		Sensittività eċċessiva ¹¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
Zieda fil-piż ¹	Livelli għolja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli għolja ta' glucose ⁴ Livelli għolja ta' trigliceridi ^{2,5} Glikosurja Zieda fl-aptit	Żvilupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjata ma' ketoacidożi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskin eżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rrapportat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja Temtim ¹¹ Sindromu ta' saqajn irrikwieti ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluż l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalment fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epatite (inkluż mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja		Reazzjoni tal-medicina b'eożinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				
	Artralġja ⁹		Rabdomijolizi ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, żamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara sezzjoni 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Hruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Gheja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata żieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 47 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22%), $\geq 15\%$ kienet komuni (4.2%) u $\geq 25\%$ ma kinitx komuni (0.8%). Wara espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 48 ġimgħa), il-pazjenti li żiedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienu komuni hafna (64.4%, 31.7% u 12.3% rispettivament).

² Iż-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliċeridi) kienu oġhla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

³ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.17 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l). Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.17 - < 6.2$ mmol/l) għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.56 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 7 mmol/l). Tibdil fil-livelli taz-zokkor waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) għal għoljin (≥ 7 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni hafna.

^{P6 P} Fi studji kliniċi, l-inċidenza tal-marda ta' Parkinson u distonja f'pazjenti kkurati b'olanzapine kienet numerikament oġhla, imma statistikament mhux differenti b'mod sinifikattiv mill-plaċebo. Pazjenti kkurati b'olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatizja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata ma' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif iddettaljat li fil-passat kien hemm disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax wiehed jikkonkludi li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

⁷ Ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnija, roġhda, ansjetà, tqalligh u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

⁸ Fi studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgħa, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabzu l-ogħla limitu tal-marġni normali f' madwar 30% tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod ġenerali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-ogħla limitu tal-marġni normali.

⁹ Avveniment avvers identifikat minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹⁰ Kif evalwat minn valuri meħuda minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹¹ Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza ddeterminata bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹² Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza stmata fl-ogħla limitu tan-95% intervall ta' kunfidenza bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

Espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 48 ġimgħa)

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tibdil avvers, klinikament sinifikanti fiż-żieda fil-piż, fil-glucose, fil-kolesterol totali/LDL/HDL jew trigliceridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demmi naqset wara madwar 4-6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, kura b'olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza ogħla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni ħafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letargija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu spiss osservati.

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikożi dovuta għall-medicina (agonist ta' dopamine) assoċjata mal-marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-alluċinazzjonijiet, kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo.

Fi studju kliniku wieħed f'pazjenti b'manija bipolar, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza ta' newtropenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jistgħu jkunu livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irriżulta f'żieda fil-livelli (> 10%) ta' roġħda, nixfa fil-ħalq, żieda fl-aptit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll spiss irrappurtat. Waqt kura b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem seħħet fi 17.4% tal-pazjenti waqt il-kura akuta (sa 6 ġimgħat). Kura b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju ieħor f'pazjenti b'mard bipolar kienet assoċjata ma' żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem f'39.9% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fit-tfal u pazjenti adolexxenti taħt it-18-il sena.

Għalkemm ma sarux studji kliniċi mfassla biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni minn studji fl-adolexxenti giet imqabbla ma' dik minn studji fl-adulti.

It-tabella li ġejja tigbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bi frekwenza akbar f'pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) milli f'pazjenti adulti, jew reazzjonijiet avversi li ġew identifikati biss waqt studji kliniċi ta' terminu qasir f'pazjenti adolexxenti. Żieda fil-piż klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$) tidher li hija aktar frekwentement fil-popolazzjoni ta' l-adolexxenti meta mqabbla ma' l-adulti li kellhom l-istess ammont ta' espożizzjoni għall-prodott. L-ammont ta' żieda fil-piż u l-proporzjon ta' pazjenti adolexxenti li kellhom żieda fil-piż klinikament sinifikanti kienu akbar b'espożizzjoni għal perjodu twil (mill-inqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perjodu qasir.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni ħafna:</i> Żieda fil-piż ¹³ , livelli elevati ta' trigliċeridi ¹⁴ , żieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol ¹⁵
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni ħafna:</i> Sedazzjoni (inklużi: ipersomnja, letargija, sedazzjoni (użu ta' kalmanti), sonnolenza).
Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Halq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni ħafna:</i> Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).
Investigazzjonijiet <i>Komuni ħafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ¹⁶ .

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 22 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem (kg) kienet komuni ħafna (40.6%), $\geq 15\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni (7.1%) u $\geq 25\%$ kienet komuni (2.5%). B'esperjenzja fit-tul (mill-inqas 24 ġimgħa), 89.4% żiedu $\geq 7\%$, 55.3% żiedu $\geq 15\%$ u 29.1% żiedu $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem.

¹⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.016 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

¹⁵ Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm minn normal fil-linja bażi (< 4.39 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni. Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 4.39 - < 5.17 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni ħafna.

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati livelli għoljin ta' prolactin fil-plażma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Sintomi komuni ħafna meta ittiehdet doża eċċessiva (inċidenza $> 10\%$) jinkludu takikardija, aġitazzjoni/aggressività, diżartriya, sintomi ekstrapiramidali varji, u telf tas-sensi li tvarja minn sedazzjoni sa koma.

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibbilment Sindromu Newrolettiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demem għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari ($< 2\%$ tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Ġew irrappurtati każijiet fatali b'dożi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġjar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Rimettar sfurzati mhux irrakkomandat. Jistgħu jkunu indikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġjar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil tal-istonku, l-għoti ta' faħam attivati). L-għoti fl-istess hin tal-faħam attivati wera li jnaqqas il-bijodisponibilità orali ta' olanzapine b'50% sa 60%.

Kura sintomatika u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skont il-qagħda klinika,

inkluż il-kura għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimetici b'attività beta-agonista għax l-istimulazzjoni beta tista' taggrava l-pressjoni baxxa. Huwa neċessarju l-monitoraġġ kardjovaskulari biex tinduna b'taħbit irregolari tal-qalb li jista' jsehh. Għandhom jitkomplew is-superviżjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamici

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, Kodiċi ATC: N05AH03.

Effetti farmakodinamici

Olanzapine huwa sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdati li juri profil farmakologiku ta' firxa wiesa' ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi (K_i ; < 100 nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskarinici kolinerġici M₁-M₅; α_1 adrenergici; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-annimali b'olanzapine indikaw antagoniżmu għal 5HT, dopamine, u dak kolinerġiku, konsistenti mal-profil ta' rbit mar-riċettur. Olanzapine wera affinità akbar *in vitro* għar-riċetturi ta' serotonin 5-HT₂ milli ta' dopamine D₂ u attività *in vivo* akbar għal 5-HT₂ milli għal D₂. Studji elettrofizjoloġici wrew illi olanzapine b'mod selettiv naqqas l-istimulazzjoni tan-newroni dopaminergici mesolimbici (A10), waqt li kellu ftit effett fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni tal-muskoli. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' attività antipsikotika, f'dożi anqas minn dawh li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effett mhux mixtieq fuq il-muskoli. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotici oħra, olanzapine iżid ir-rispons għal test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħhom, olanzapine iproduċa irbit ta' 5HT_{2A} oġġla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wieħed (SPECT) f'pazjenti skizofrenici wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom irbit strijatali D₂ anqas milli f'pazjenti li rrispondew għal xi antipsikotici oħra jew għal risperidone, waqt li kienu komparabbli għall-pazjenti li irrispondew għal clozapine.

Effikaċja klinika

Fi provi kkontrollati tnejn minn tnejn bil-plaċebo u tnejn minn tlieta bil-komparatur b'aktar minn 2,900 pazjenti skizofrenici li kellhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, ta' sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofrenija, ta' manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbi relatati oħra li kien jinkludi 1,481 pazjent li kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' punteġġ ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skont l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġġ ta' l-atteġġament bejn il-bidu u fl-aħħar tal-kura wriet titjib statistikament sinifikanti ($p = 0.001$) favur olanzapine (-6.0) kontra haloperidol (-3.1).

F'pazjenti b'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mħallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-plaċebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis ta' sintomi ta' manija f'aktar minn 3 ġimgħat. Olanzapine wera wkoll riżultati effikaċji li jistgħu jiġu kumparati ma' haloperidol fit-termini tal-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni sintomatika minn manija u depressjoni F'6 u 12-il ġimgħa. Fi studju ta' terapija ta' pazjenti kkurati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat fi tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew

b'valproate.

Fi studju ta' 12-il xahar ta' prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'episodju ta' manija, li kienu diġà ikkontrollati u b'olanzapine, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine wera wkoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki godda ta' manija kif ukoll f'attakki godda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati u b'olanzapine u lithium flimkien, kienu mbagħad iimqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew lithium wahdu. Olanzapine ma kienx statistikament inferjuri għal lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

Fi studju ta' 18-il xhar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mħallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdati (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għal lithium jew għal valproate wahdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skont il-kriterji (dijanjożi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolesxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/kuljum. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolesxenti žiedu aktar fil-piż b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' l-adulti. Il-grad ta' tibdil fil-kolesterol totali waqt is-sawm, kolesterol tat-tip LDL, trigliceridi, u prolactin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolesxenti milli fl-adulti. M'hemm dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine huwa assorbit sew wara li jittiehed mill-ħalq, jilħaq l-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-bijodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta' olanzapine kienet ta' madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine huwa fil-biċċa 'l kbira marbut mal-albumina u α_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine huwa mmetabolizzat fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jiċċirkola huwa 10-N-glukoronide, li ma jaqşamx il-barriera bejn id-demm u l-moħħ. L-enżimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontribwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn dehru sinifikament anqas f'attività farmakoloġika *in vivo* milli fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakoloġika predominanti ġejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-ħalq, il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' olanzapine f'suġġetti b'saħħithom varjat fuq il-bażi tal-età u sess.

F'anzjani b'saħħithom (65 u fuqhom) f'paragun ma' pazjenti mhux anzjani, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja twalet (51.8 paragon ma' 33.8 siegħa) u t-tneħħija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/siegħa). Il-varjabilità farmakokinetika osservata fl-anzjani hija fl-istess livell ta' dawk li mhux anzjani. F'44 pazjenti skizofrenici li għandhom > 65 sena, id-dosaġġ minn 5 sa 20 mg/kuljum ma

kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F'pazjenti nisa f'paragun ma' rġiel il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet kemmxejn itwal (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tneħħija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/sieġha). Madankollu, olanzapine (5-20 mg) wera profil ta' sigurtà kumparabbli f'pazjenti nisa (n=467) u f'pazjenti rġiel (n=869).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina < 10 ml/min) f'paragun ma' pazjenti b'saħħithom, ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni (37.7 kontra 32.4 sieġha) jew il-clearance (21.2 kontra 25.0 l/sieġha). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wiehied u iehor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Indeboliment epatiku

Studju żgħir dwar l-effett ta' indeboliment fil-funzjoni tal-fwied f'6 suġġetti b'ċirrozi klinikament sinifikanti (Klassifikazzjoni Childs Pugh A (n = 5) u B (n = 1)) wera effett minimu fuq il-farmakokinetika ta' olanzapine (2.5 – 7.5 mg bħala doża waħda) mogħti b;mod orali: Suġġetti b'disfunzjoni epatika ħafifa għal moderata kellhom zieda żgħira fit-tneħħija sistemika u half-time ta' eliminazzjoni aktar mġaġġla meta mqabbla ma' suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (n = 3). Kien hemm aktar nies li jpejpu fost is-suġġetti b'ċirrozi (4/6; 67 %) milli fost is-suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (0/3; 0 %).

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet itwal (38.6 kontra 30.4 sieġha) u l-clearance inqas (18.6 kontra 27.7 l/sieġha).

Il-clearance ta' olanzapine mill-plażma huwa anqas f'pazjenti anzjani f'paragun ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragun ma' l-irġiel, u f'dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Madankollu, l-impatt ta' l-età, is-sess, jew tat-tipjip fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

Fi studju ta' pazjenti Kawkasi, Ġappuniżi, u Ċiniżi, ma kien hemm ebda differenzi fil-parametri farmakokinetici fost it-tliet popolazzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena): Il-farmakokinetika ta' olanzapine fl-adolexxenti u fl-adulti hija simili. Fi studji klinici, il-medja ta' espożizzjoni għal olanzapine kienet bejn wiehied u iehor ta' 27% oġhla fl-adolexxenti. Id-differenzi demografici bejn l-adolexxenti u l-adulti jinkludu medja anqas ta' piż tal-ġisem u anqas adolexxenti kienu jpejpu. Fatturi bħal dawn x'aktarx li jikkontribwixxu għall-medja ta' espożizzjoni oġhla osservata fl-adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettici qawwija: attività baxxa, koma, roġhda, konvulżjonijiet klonici, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żieda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehied u iehor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali waħidhom sa 100 mg/kg u għexu. Sinjali klinici inkludew sedazzjoni (użu ta' kalmanti), atassja, roġhda, takikardja, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u anoreksja. Fix-xadini, doži orali waħidhom sa 100 mg/kg irriżultaw fi prostrazzjoni u, f'doži oġhla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' doži ripetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti prominenti kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u taqlib periferali ematologici. Żviluppat it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'doži għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru, u tibdiliet morfologici fl-epitilju tal-vagina u fis-sider.

Tossicità ematologica

Effetti fuq il-parametri ematologici nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-ġrieden u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabet l-ebda prova ta' ċitotossicità tal-mudullun. Newtrogenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb ikkurati bi 8 jew 10 mg/kg/kuljum (espożizzjoni totali ta' olanzapine [erja taht il-kurva] hija 12 sa 15-il darba aktar minn dik ta' raġel mogħti doża ta' 12 mg). Fi klieb fejn l-għadd taċ-ċelluli tad-demem huwa anqas minn normal, ma kien hemm ebda effetti avversi fuq ċelloli proġenituri u ċelloli proliferanti tal-mudullun.

Tossicità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellu ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-hila ta' tghammir tal-firien ta' sess maskili. Lċ-ċikli estruwi kienu affettwati b'doži ta' 1.1 mg/kg (3 darbjet id-doża massima fil-bniedem) u l-parametri tar-riproduzzjoni kienu influwenzati fil-firien mogħtija 3 mg/kg (9 darbjet id-doża massima fil-bniedem). Fil-frieħ tal-firien mogħtija olanzapine, kienu osservati dewmien fl-iżvilupp tal-fetu u tnaqqis għal xi żmien fl-attività tal-frieħ.

Mutagenicità

Olanzapine ma ikkawżax mutagenicità jew klastoġeniċità f'firxa shiħa ta' testijiet standard, li nkludew testijiet ta' mutazzjoni tal-mikrobi kif ukoll testijiet fuq il-mammiferi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Ibbażat fuq riżultati ta' studji fuq il-ġrieden u l-firien, il-konklużjoni kienet li olanzapine mhuwiex kanċeroġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Maize starch

Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Macrogol 8000

Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Strixxi bil-folji tal-aluminju/aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 28 u 56 pillola miksija b'rita f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/635/004-005

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10.06.2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Apotex 10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola miksija b'rita fiha 252.70 mg ta' lactose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli bojod, tondi, bikonvessi, miksija b'rita, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OLA' fuq '10' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine huwa indikat għall-kura tal-iskizofrenja.

Olanzapine huwa effettiv biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni pożittiva fil-bidu tal-kura.

Olanzapine huwa indikat għall-kura ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li kellhom rispons b' olanzapine fl-episodju ta' manija tagħhom, olanzapine huwa indikat għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Skizofrenja: Id-doża tal-bidu rrakkomandata għal olanzapine hija 10 mg kuljum.

Episodju ta' manija: Id-doża tal-bidu hija ta' 15 mg bħala doża waħda kuljum bħala monoterapija jew 10 mg kuljum f'terapija flimkien ma' xi sustanza oħra (ara sezzjoni 5.1).

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rrakkomandata tal-bidu hija 10 mg/kuljum. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun ikkurat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju ġdid ta' manija, imhallat, jew ta' depressjoni, il-kura b' olanzapine għandha titkompla (bl-aħjar użu tad-doża skont il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu kkurati s-sintomi tal-burdati, kif indikat klinikament.

Waqt il-kura ta' skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, d-dożaġġ ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-bażi ta' l-istat kliniku individwali minn 5 mg sa 20 mg/kuljum. Żieda għal doża akbar mid-doża tal-bidu rrakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa.

Olanzapine tista' tinghata mal-ikel jew fuq stonku vojt għax l-assorbiment ma jìgix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jìgi kkunsidrat meta jitwaqqaf olanzapine.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Doża anqas fil-bidu (5 mg/kuljum) mhux indikata normalment imma għandha tiġi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 sena jew aktar meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

Għandu jìgi kkunsidrat tnaqqis fid-doża inizjali (5 mg/kuljum) għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża inizjali għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

Id-doża tal-bidu u l-medda tad-doži m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiżdied bit-tipip. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku u jekk ikun hemm bżonn tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine (ara sezzjoni 4.5).

Meta hemm aktar minn fattur wiehed li jista' jirriżulta f'metaboliżmu aktar bil-mod (sess femminili, età ġerjatrika, individwu ma jpejpu), għandha tinghata konsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Żieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taħt it-18-il sena peress li m'hemm informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' żieda fil-piż u tibdil fix-xahmijiet u prolaktin f'pazjenti adolesxenti milli fl-istudji ta' pazjenti adulti (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li għandhom ir-riskju ta' glawkoma tat-tip *narrow angle*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waq t kura bl-antipsikotiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet sa xi ftit gimghat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba, minhabba żieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il gimgha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba, kien hemm żieda ta' darbtejn aktar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti kkurati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza oġhla ta' l-imwiet ma kienitx assoċjata mad-doża ta' olanzapine (doża medja kuljum ta' 4.4 mg) jew it-tul ta' żmien tal-kura. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wiehed jibla', is-sedazzjoni (użu ta' kalmanti), il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż. pulmonite, bil- jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkomitanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oġhla f'dawk ikkurati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE, eż. puplesija, attacchi iskemiċi temporanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm żieda ta' 3 darbiet akbar ta' CVAE f'pazjenti kkurati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). Il-pazjenti kollha kkurati b'olanzapine jew bi plaċebo u li kellhom avveniment ċerebro-vaskulari, kellhom fatturi ta' riskju li kienu jeżistu minn qabel. L-età ta' > 75 sena u d-demenzja tat-tip vaskulari jew imħallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' kura b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux irrakkomandat l-użu ta' olanzapine fil-kura tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-plaċebo fil-kura tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizzjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa effettiva tal-mediċini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b'2.5 mg/kuljum u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg kuljum ibbażat fuq il-gudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti mediċinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew irrappurtati bħala NMS kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' olanzapine ukoll. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' NMS huma deni għoli, ebusija tal-muskoli, stat mentali alterat u evidenza ta' instabbiltà awtonomika (pressjoni tad-demem jew tal-polz irregolari, takikardija, għaraq eċċessiv, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-mediċini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demem u/jew żvilupp jew dijabete tmur għall-agħar xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, għet irrappurtata żieda fil-piż tal-ġisem u din tista' tkun minhabba li jkun hemm tendenza li tiżdied fil-piż.

Skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna, huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal tixrob ħafna, tagħmel ħafna pipi, tiekol iżjed mis-soltu, u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-agħar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xaħmijiet f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara sezzjoni 4.8). Tibdil fil-livell tax-xaħmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikamet xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xaħmijiet fid-demem u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xaħmijiet. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għal-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 5 snin.

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet incidenza baxxa ta' grajjiet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, wiehed għandu joqgħod attent meta jkun preskritt għall-pazjenti

b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni tal-fwied

Elevazzjonijiet ta' l-enżimi aminotransferases tal-fwied, alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST) għal żmien qasir, li ma jurux sintomi, kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Wiehed għandu joqgħod attent u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'ALT u/jew AST elevati, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm qabel, assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini li jistu' jkunu tossiċi għall-fwied. F'kazijiet fejn saret dijanjożi ta' l-epatite (inkluż il-mard tal-fwied epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tip imħallat), il-kura ta' olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropsja

Wiehed għandu joqgħod attent f'pazjenti b'numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofili għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi medicini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropsja, f'pazjenti bi storja ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi medicina, f'pazjenti bi tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, kura bir-raġġi jew kimoterapija, u f'pazjenti b'kundizzjonijiet b'numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsja kienet irrappurtata spiss meta olanzapine u valproate intużaw flimkien (ara sezzjoni 4.8).

Twaqqif tal-kura

B'mod rari ($\geq 0.01\%$ u $< 0.1\%$) ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnija, roġħda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skont Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] fi kwalunkwe hin wara l-valur bażiku f'pazjenti b'valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaci meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, wiehed għandu joqgħod attent meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu kongenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demm jew manjesju baxx fid-demm.

Tromboemboliżmu

B'mod mhux komuni ($\geq 0.1\%$ u $< 1\%$) ġiet irrappurtata assoċjazzjoni temporali bejn il-kura b'olanzapine u t-tromboemboliżmu fil-vini. Relazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' tromboemboliżmu fil-vini u l-kura b'olanzapine ma gietx stabbilita. Madankollu peress li pazjenti bi skizofrenija hafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziżi għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE, eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u jittiehdu l-miżuri ta' prevenzjoni.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Minhabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS, wiehed għandu joqgħod attent meta dan jingħata flimkien ma' medicini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minhabba li *in vitro* juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li kellhom xi darba aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' l-aċċessjonijiet. Kienu b'mod mhux komuni rappurtati aċċessjonijiet f'pazjenti meta kkurati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-kazijiet, storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal aċċessjonijiet kienu rappurtati.

Diskinesija Tardiva

Fi studji komparattivi li damu sena jew anqas, olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza mnaqqsa ta' diskinesija b'riżultat tal-kura b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskinesija tardiva jżidied b'espozizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta'

diskinesija tardiva f'pazjenti li qed jiehdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiżiedu biż-żmien kif ukoll joħorġu wara li titwaqqaf il-kura.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demm tkun meħuda perjodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għall-għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jiehdu olanzapine. Fi studju retrospettiv ta' osservazzjoni fi grupp ta' pazjenti b'karatteristiċi simili, ir-riskju tal-possibbiltà ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti kkurati b'olanzapine kien madwar darbtejn ir-riskju f'pazjenti li ma kinux qed jużaw l-antipsikotiċi. Fl-istudju, ir-riskju ta' olanzapine kien simili għar-riskju minn antipsikotiċi atipici li kienu inklużi f'analizi ta' numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Lactose

Il-pilloli miksija b'rita Olanzapine Apotex fihom il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' medicini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru fl-adulti biss.

Potenzjal ta' interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine huwa mmetabolizzat b'CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkaġunaw jew jinibixxu din l-iżoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi attivat mit-tipji u b'carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Giet osservata żieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-ġisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rrakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine jekk ikun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metaboliżmu ta' olanzapine. Iz-żieda medja f'olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iz-żieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Wieħed għandu jikkunsidra doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Wieħed għandu jikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk tinbeda xi kura b'inibitur ta' CYP1A2.

Bijodisponibilità mnaqqsa

Faham attivat inaqqas il-bijodisponibilità ta' olanzapine li tittieħed mill-halq b'50 sa 60% u għalhekk għandu jittieħed għal ta' l-inqas sagħtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), dozi b'wahdiet ta' antaċidi (aluminium, magnesium) jew cimetidine ma nstabux li jaffettwaw sinifikatament il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza direttament jew indirettament l-effetti ta' l-agonisti ta' dopamine .

In vitro, olanzapine ma jinibixxi l-izoenzimi prinċipali CYP450 (eż. 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metaboliżmu tas-sustanzi attivi li ġejjin: anti-dipressant triċikliku (jirrapreżenta l-aktar il-passaġġ permezz ta' CYP2D6), warfarina (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) jew diazepam (CYP3A4 u 2C19).

Olanzapine ma wera ebda reazzjoni meta ttiehed flimkien ma' lithium jew biperiden.

Osservazzjoni terapewtika tal-livelli ta' valproate fil-plażma ma ndikax li tibdil fid-dożaġġ ta' valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jiehdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux irrakkomandat l-użu konkomitanti ta' olanzapine ma' prodotti mediċinali kontra l-Parkinson f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson u d-demenzja (ara sezzjoni 4.4).

L-Intervall QTc

Għandha tintuża l-kawtela jekk olanzapine qiegħed jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm ebda studji adegwati u kkontrollati sewwa f'nisa waqt it-tqala. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jgħarrfu lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu tqal jew jekk qed jipplanaw li jinqabdu tqal waqt il-kura b'olanzapine. Madankollu, minhabba li d-dejta fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm fuq il-fetu.

Trabi tat-twelid esposti għal antipsikotiċi (inkluż aripiprazole) matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi inkluż sintomi ekstrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-għoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-ħalib tas-sider. L-espożizzjoni (mg/kg) medja fit-trabi fl-istat fiss kienet stmata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux lit-tarbija jekk qed jiehdu olanzapine.

Fertilità

L-effetti fuq il-fertilità mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3 għal informazzjoni ta' qabel l-użu kliniku).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minhabba li olanzapine jista' jikkawża sonnolenza u sturdament, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-użu ta' magni, inklużi l-karozzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (jidhru $f \geq 1\%$ tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, zieda fil-piż, eosinofilja, livelli għolja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliceridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, zieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtopenija (ara sezzjoni 4.4), diskineżja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, zieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied u li huma mumentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, għeja, deni, artralġja, zieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mnizzla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
	Eosinofilja Lewkopenija ¹⁰ Newtopenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹	
Disturbi fis-sistema immuni				
		Sensittività eċċessiva ¹¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
Zieda fil-piż ¹	Livelli għolja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli għolja ta' glucose ⁴ Livelli għolja ta' trigliceridi ^{2,5} Glikosurja Zieda fl-aptit	Żvilupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjata ma' ketoacidożi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskin eżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rrapportat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja Temtim ¹¹ Sindromu ta' saqajn irrikwieti ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluż l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwiya ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epatite (inkluż mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja		Reazzjoni tal-medicina b'eożinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				
	Artralġja ⁹		Rabdomijolizi ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, żamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara sezzjoni 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Hruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Gheja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata żieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 47 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22%), $\geq 15\%$ kienet komuni (4.2%) u $\geq 25\%$ ma kinitx komuni (0.8%). Wara espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 48 ġimgha), il-pazjenti li żiedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienu komuni hafna (64.4%, 31.7% u 12.3% rispettivament).

² Iż-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliceridi) kienu oġhla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

³ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.17 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l). Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.17 - < 6.2$ mmol/l) għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.56 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 7 mmol/l). Tibdil fil-livelli taz-zokkor waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) għal għoljin (≥ 7 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni hafna.

^{P6 P} Fi studji kliniċi, l-inċidenza tal-marda ta' Parkinson u distonja f'pazjenti kkurati b'olanzapine kienet numerikament oġhla, imma statistikament mhux differenti b'mod sinifikattiv mill-plaċebo. Pazjenti kkurati b'olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatiżja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata ma' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif iddettaljat li fil-passat kien hemm disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax wiehed jikkonkludi li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

⁷ Ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnija, roghda, ansjetà, tqalligh u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

⁸ Fi studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgħa, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabzu l-ogħla limitu tal-marġni normali f' madwar 30% tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod ġenerali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-ogħla limitu tal-marġni normali.

⁹ Avveniment avvers identifikat minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹⁰ Kif evalwat minn valuri meħuda minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹¹ Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza ddeterminata bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹² Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza stmata fl-ogħla limitu tan-95% intervall ta' kunfidenza bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

Espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 48 ġimgħa)

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tibdil avvers, klinikament sinifikanti fiż-żieda fil-piż, fil-glucose, fil-kolesterol totali/LDL/HDL jew trigliceridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demm naqset wara madwar 4-6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, kura b'olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza ogħla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni ħafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letargija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu spiss osservati

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikożi dovuta għall-medicina (agonist ta' dopamine) assoċjata mal-marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-alluċinazzjonijiet, kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo.

Fi studju kliniku wieħed f'pazjenti b'manija bipolari, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza ta' newtropenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jistgħu jkunu livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irriżulta f'żieda fil-livelli (> 10%) ta' roġħda, nixfa fil-ħalq, żieda fl-aptit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll spiss irrappurtat. Waqt kura b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem seħħet fi 17.4% tal-pazjenti waqt il-kura akuta (sa 6 ġimgħat). Kura b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju ieħor f'pazjenti b'mard bipolari kienet assoċjata ma' żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem f'39.9% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fit-tfal u pazjenti adolexxenti taħt it-18-il sena.

Għalkemm ma sarux studji kliniċi mfassla biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni minn studji fl-adolexxenti giet imqabbla ma' dik minn studji fl-adulti.

It-tabella li ġejja tigbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bi frekwenza akbar f'pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) milli f'pazjenti adulti, jew reazzjonijiet avversi li ġew identifikati biss waqt studji kliniċi ta' terminu qasir f'pazjenti adolexxenti. Żieda fil-piż klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$) tidher li hija aktar frekwentement fil-popolazzjoni ta' l-adolexxenti meta mqabbla ma' l-adulti li kellhom l-istess ammont ta' espożizzjoni għall-prodott. L-ammont ta' żieda fil-piż u l-proporzjon ta' pazjenti adolexxenti li kellhom żieda fil-piż klinikament sinifikanti kienu akbar b'espożizzjoni għal perjodu twil (mill-inqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perjodu qasir.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni ħafna:</i> Żieda fil-piż ¹³ , livelli elevati ta' trigliċeridi ¹⁴ , żieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol ¹⁵
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni ħafna:</i> Sedazzjoni (inklużi: ipersomnja, letargija, sedazzjoni (użu ta' kalmanti), sonnolenza).
Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Halq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni ħafna:</i> Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).
Investigazzjonijiet <i>Komuni ħafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ¹⁶ .

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 22 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem (kg) kienet komuni ħafna (40.6%), $\geq 15\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni (7.1%) u $\geq 25\%$ kienet komuni (2.5%). B'esperjenzja fit-tul (mill-inqas 24 ġimgħa), 89.4% żiedu $\geq 7\%$, 55.3% żiedu $\geq 15\%$ u 29.1% żiedu $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem.

¹⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.016 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

¹⁵ Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm minn normal fil-linja bażi (< 4.39 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni. Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 4.39 - < 5.17 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni ħafna.

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati livelli għoljin ta' prolactin fil-plażma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Sintomi komuni ħafna meta ittiegħdet doża eċċessiva (inċidenza $> 10\%$) jinkludu takikardija, aġitazzjoni/aggressività, diżartriya, sintomi ekstrapiramidali varji, u telf tas-sensi li tvarja minn sedazzjoni sa koma.

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibbilment Sindromu Newrolettiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demmi għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari ($< 2\%$ tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Ġew irrappurtati każijiet fatali b'dożi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa' haj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġjar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Rimettar sfurzati mhux irrakkomandat. Jistgħu jkunu indikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġjar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil tal-istonku, l-għoti ta' faħam attivati). L-għoti fl-istess hin tal-faħam attivati wera li jnaqqas il-bijodisponibilità orali ta' olanzapine b'50% sa 60%.

Kura sintomatika u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skont il-qagħda klinika,

inkluż il-kura għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimetici b'attività beta-agonista għax l-istimulazzjoni beta tista' taggrava l-pressjoni baxxa. Huwa neċessarju l-monitoraġġ kardjovaskulari biex tinduna b'taħbit irregolari tal-qalb li jista' jsehh. Għandhom jitkomplew is-superviżjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, Kodiċi ATC: N05AH03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine huwa sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdati li juri profil farmakologiku ta' firxa wiesa' ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi (K_i ; < 100 nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinerġiċi M₁-M₅; α_1 adrenergici; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-annimali b'olanzapine indikaw antagoniżmu għal 5HT, dopamine, u dak kolinerġiku, konsistenti mal-profil ta' rbit mar-riċettur. Olanzapine wera affinità akbar *in vitro* għar-riċetturi ta' serotonin 5-HT₂ milli ta' dopamine D₂ u attività *in vivo* akbar għal 5-HT₂ milli għal D₂. Studji elettrofizjoloġiċi wrew illi olanzapine b'mod selettiv naqqas l-istimulazzjoni tan-newroni dopaminergici mesolimbici (A10), waqt li kellu ftit effett fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni tal-muskoli. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' attività antipsikotika, f'dożi anqas minn dawh li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effett mhux mixtieq fuq il-muskoli. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi oħra, olanzapine iżid ir-rispons għal test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħhom, olanzapine iproduċa irbit ta' 5HT_{2A} oġġla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wieħed (SPECT) f'pazjenti skizofrenici wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom irbit strijatali D₂ anqas milli f'pazjenti li rrispondew għal xi antipsikotiċi oħra jew għal risperidone, waqt li kienu komparabbli għall-pazjenti li irrispondew għal clozapine.

Effikaċja klinika

Fi provi kkontrollati tnejn minn tnejn bil-plaċebo u tnejn minn tlieta bil-komparatur b'aktar minn 2,900 pazjenti skizofrenici li kellhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, ta' sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofrenija, ta' manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbi relatati oħra li kien jinkludi 1,481 pazjent li kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' punteġġ ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skont l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġġ ta' l-atteġġament bejn il-bidu u fl-aħħar tal-kura wriet titjib statistikament sinifikanti ($p = 0.001$) favur olanzapine (-6.0) kontra haloperidol (-3.1).

F'pazjenti b'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mħallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-plaċebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis ta' sintomi ta' manija f'aktar minn 3 ġimgħat. Olanzapine wera wkoll riżultati effikaċji li jistgħu jiġu kumparati ma' haloperidol fit-termini tal-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni sintomatika minn manija u depressjoni F'6 u 12-il ġimgħa. Fi studju ta' terapija ta' pazjenti kkurati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat fi tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew

b'valproate.

Fi studju ta' 12-il xahar ta' prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'episodju ta' manija, li kienu diġà ikkontrollati u b'olanzapine, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine wera wkoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki godda ta' manija kif ukoll f'attakki godda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati u b'olanzapine u lithium flimkien, kienu mbagħad iimqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew lithium wahdu. Olanzapine ma kienx statistikament inferjuri għal lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

Fi studju ta' 18-il xhar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mħallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdati (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għal lithium jew għal valproate wahdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skont il-kriterji (dijanjożi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolesxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/kuljum. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolesxenti žiedu aktar fil-piż b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' l-adulti. Il-grad ta' tibdil fil-kolesterol totali waqt is-sawm, kolesterol tat-tip LDL, trigliceridi, u prolactin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolesxenti milli fl-adulti. M'hemmx dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine huwa assorbit sew wara li jittiehed mill-ħalq, jilħaq l-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jiġix affetwat mill-ikel. Il-bijodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta' olanzapine kienet ta' madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine huwa fil-biċċa 'l kbira marbut mal-albumina u α_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine huwa mmetabolizzat fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jiċċirkola huwa 10-N-glukoronide, li ma jaqsaqx il-barriera bejn id-demm u l-moħħ. L-enżimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontribwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn dehru sinifikament anqas f'attività farmakoloġika *in vivo* milli fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakoloġika predominanti ġejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-ħalq, il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' olanzapine f'suġġetti b'saħħithom varjat fuq il-bażi tal-età u sess.

F'anzjani b'saħħithom (65 u fuqhom) f'paragun ma' pazjenti mhux anzjani, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja twalet (51.8 paragon ma' 33.8 siegħa) u t-tneħħija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/siegħa). Il-varjabilità farmakokinetika osservata fl-anzjani hija fl-istess livell ta' dawk li mhux anzjani. F'44 pazjenti skizofrenici li għandhom > 65 sena, id-dosaġġ minn 5 sa 20 mg/kuljum ma

kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F'pazjenti nisa f'paragun ma' rġiel il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet kemmxejn itwal (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tneħħija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/sieġha). Madankollu, olanzapine (5-20 mg) wera profil ta' sigurtà kumparabbli f'pazjenti nisa (n=467) u f'pazjenti rġiel (n=869).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina < 10 ml/min) f'paragun ma' pazjenti b'saħħithom, ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni (37.7 kontra 32.4 sieġha) jew il-clearance (21.2 kontra 25.0 l/sieġha). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wiehied u iehor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Indeboliment epatiku

Studju żgħir dwar l-effett ta' indeboliment fil-funzjoni tal-fwied f'6 suġġetti b'ċirrozi klinikament sinifikanti (Klassifikazzjoni Childs Pugh A (n = 5) u B (n = 1)) wera effett minimu fuq il-farmakokinetika ta' olanzapine (2.5 – 7.5 mg bħala doża waħda) mogħti b;mod orali: Suġġetti b'disfunzjoni epatika ħafifa għal moderata kellhom zieda żgħira fit-tneħħija sistemika u half-time ta' eliminazzjoni aktar mġaġġla meta mqabbla ma' suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (n = 3). Kien hemm aktar nies li jpejpu fost is-suġġetti b'ċirrozi (4/6; 67 %) milli fost is-suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (0/3; 0 %).

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet itwal (38.6 kontra 30.4 sieġha) u l-clearance inqas (18.6 kontra 27.7 l/sieġha).

Il-clearance ta' olanzapine mill-plażma huwa anqas f'pazjenti anzjani f'paragun ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragun ma' l-irġiel, u f'dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Madankollu, l-impatt ta' l-età, is-sess, jew tat-tipjip fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

Fi studju ta' pazjenti Kawkasi, Ġappuniżi, u Ċiniżi, ma kien hemm ebda differenzi fil-parametri farmakokinetici fost it-tliet popolazzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena): Il-farmakokinetika ta' olanzapine fl-adolexxenti u fl-adulti hija simili. Fi studji klinici, il-medja ta' espożizzjoni għal olanzapine kienet bejn wiehied u iehor ta' 27% oġġla fl-adolexxenti. Id-differenzi demografici bejn l-adolexxenti u l-adulti jinkludu medja anqas ta' piż tal-ġisem u anqas adolexxenti kienu jpejpu. Fatturi bħal dawn x'aktarx li jikkontribwixxu għall-medja ta' espożizzjoni oġġla osservata fl-adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettici qawwija: attività baxxa, koma, roġġda, konvulżjonijiet klonici, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żieda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehied u iehor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali waħidhom sa 100 mg/kg u għexu. Sinjali klinici inkludew sedazzjoni (użu ta' kalmanti), atassja, roġġda, takikardja, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u anoreksja. Fix-xadini, doži orali waħidhom sa 100 mg/kg irriżultaw fi prostrazzjoni u, f'doži oġġla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' doži ripetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti prominenti kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u taqlib periferali ematologici. Żviluppat it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'doži għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru, u tibdiliet morfologici fl-epitilju tal-vagiina u fis-sider.

Tossicità ematologica

Effetti fuq il-parametri ematologici nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-ġrieden u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabet l-ebda prova ta' ċitotossicità tal-mudullun. Newtrogenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb ikkurati bi 8 jew 10 mg/kg/kuljum (espożizzjoni totali ta' olanzapine [erja taht il-kurva] hija 12 sa 15-il darba aktar minn dik ta' raġel mogħti doża ta' 12 mg). Fi klieb fejn l-għadd taċ-ċelluli tad-demem huwa anqas minn normal, ma kien hemm ebda effetti avversi fuq ċelloli proġenituri u ċelloli proliferanti tal-mudullun.

Tossicità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellu ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-hila ta' tghammir tal-firien ta' sess maskili. Lċ-ċikli estruwi kienu affettwati b'doži ta' 1.1 mg/kg (3 darbjet id-doża massima fil-bniedem) u l-parametri tar-riproduzzjoni kienu influwenzati fil-firien mogħtija 3 mg/kg (9 darbjet id-doża massima fil-bniedem). Fil-frieħ tal-firien mogħtija olanzapine, kienu osservati dewmien fl-iżvilupp tal-fetu u tnaqqis għal xi żmien fl-attività tal-frieħ.

Mutagenicità

Olanzapine ma ikkawżax mutagenicità jew klastoġeniċità f'firxa shiħa ta' testijiet standard, li nkludew testijiet ta' mutazzjoni tal-mikrobi kif ukoll testijiet fuq il-mammiferi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Ibbażat fuq riżultati ta' studji fuq il-ġrieden u l-firien, il-konklużjoni kienet li olanzapine mhuwiex kanċeroġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Maize starch

Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Macrogol 8000

Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Strixxi bil-folji tal-aluminju/aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 28, 56 u 98 pillola miksija b'rita f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10.06.2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Apotex 5 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 5 mg ta' olanzapine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall fil-ħalq

Pilloli sofor, tondi, ċatti, b'tarf radjali, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OL' fuq '5' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine huwa indikat għall-kura tal-iskizofrenja.

Olanzapine huwa effettiv biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni pożittiva fil-bidu tal-kura.

Olanzapine huwa indikat għall-kura ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li kellhom rispons b'olanzapine fl-episodju ta' manija tagħhom, olanzapine huwa indikat għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Skizofrenja: Id-doża tal-bidu rrakkomandata għal olanzapine hija 10 mg/kuljum.

Episodju ta' manija: Id-doża tal-bidu hija ta' 15 mg bħala doża waħda kuljum bħala monoterapija jew 10 mg kuljum f'terapija flimkien ma' xi sustanza oħra (ara sezzjoni 5.1).

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rrakkomandata tal-bidu hija 10 mg/kuljum. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun ikkurat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju gdid ta' manija, imħallat, jew ta' depressjoni, il-kura b'olanzapine għandha titkompla (bl-aħjar użu tad-doża skont il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu kkurati s-sintomi tal-burdati, kif indikat klinikament.

Waqt il-kura ta' skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, id-doża ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-bażi ta' l-istat kliniku ndividwali minn 5 mg sa 20 mg/kuljum. Żieda għal doża akbar mid-doża tal-bidu rrakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa.

Olanzapine tista' tingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta għax l-assorbiment ma jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta jitwaqqaf olanzapine.

Olanzapine Apotex pillola li tinhall fil-halq għandha titpoġġa fil-halq, fejn tinhall malajr fil-bżieq, biex b'hekk tkun tista' tinbela' faċilment. It-tneħħija tal-pillola li tinhall fil-halq b'mod intatt hi diffiċli. Billi l-pillola li tinhall fil-halq hi fragli, għandha tittiehed immedjatament malli tinfetah il-folja. Alternattivament, tista' tinhall go tazza mimlija ilma jew xi xarba ohra adattata (meraq tal-laring jew tuffieħ, ħalib jew kafe) immedjatament qabel ma tittiehed.

Olanzapine pillola li tinhall fil-halq hi bijoekwivalenti għal olanzapine pilloli miksija b'rita, b'rata u bi grad simili ta' assorbiment. Għandha l-istess dożaġġ u frekwenza ta' għoti bħal olanzapine pilloli miksija b'rita. Olanzapine pilloli li jinhallu fil-halq jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal olanzapine pilloli miksija b'rita.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Doża anqas fil-bidu (5 mg/kuljum) mhux indikata normalment imma għandha tiġi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 sena jew aktar meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża inizjali (5 mg/kuljum) għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża inizjali għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

Id-doża tal-bidu u l-medda tad-doži m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiżdied bit-tipjip. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku u jekk ikun hemm bżonn tista' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża ta' olanzapine (ara sezzjoni 4.5).

Meta hemm aktar minn fattur wieħed li jista' jirriżulta f'metaboliżmu aktar bil-mod (sess femminili, età ġerjatrika, individwu ma jpejpix), għandha tingħata kunsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Zieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

F'każijiet fejn inkrementi fid-doża ta' 2.5 mg huma kkunsidrati li huma meħtieġa, Olanzapine Apotex pilloli miksija b'rita għandhom jintużaw.

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taħt it-18-il sena peress li m'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' zieda fil-piż u tibdil fix-xaħmijiet u prolactin f'pazjenti adolesxenti milli fl-istudji ta' pazjenti adulti (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li għandhom ir-riskju ta' glawkoma tat-tip *narrow angle*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waqt kura bl-antipsikotiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet sa xi ftit gimghat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi

fl-imġiba, minhabba żieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-placebo (li damu minn 6 sa 12-il ġimgħa), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba, kien hemm żieda ta' darbtejn aktar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti kkurati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-placebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza oġhla ta' l-imwiet ma kienitx assoċjata mad-doża ta' olanzapine (doża medja kuljum ta' 4.4 mg) jew it-tul ta' żmien tal-kura. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wiehed jibla', is-sedazzjoni (użu ta' kalmanti), il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż. pulmonite, bil-jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkomitanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oġhla f'dawk ikkurati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti kkurati bil-placebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE, eż. puplesija, attackki iskemiċi temporanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm żieda ta' 3 darbiet akbar ta' CVAE f'pazjenti kkurati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti kkurati bil-placebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). Il-pazjenti kollha kkurati b'olanzapine jew bi placebo u li kellhom avveniment ċerebro-vaskulari, kellhom fatturi ta' riskju li kienu jeżistu minn qabel. L-età ta' > 75 sena u d-demenzja tat-tip vaskulari jew imħallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' kura b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux irrakkomandat l-użu ta' olanzapine fil-kura tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-placebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-placebo fil-kura tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizzjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa effettiva tal-medicini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess medicini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b'2.5 mg/kuljum u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/kuljum ibbażat fuq il-ġudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti mediċinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew irrappurtati bħala NMS kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' olanzapine ukoll. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' NMS huma deni għoli, ebusija tal-muskoli, stat mentali alterat u evidenza ta' instabbiltà awtonomika (pressjoni tad-demm jew tal-polz irregolari, takikardija, għaraq eċċessiv, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-medicini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demm u/jew żvilupp jew dijabete tmur għall-aġar xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, giet irrappurtata żieda fil-piż tal-ġisem u din tista' tkun minhabba li jkun hemm tendenza li tiżdied fil-piż.

Skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna, huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demm jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b' medicini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal tixrob ħafna, tagħmel ħafna pipi, tiekol iżjed mis-soltu u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-aġar. Il-piż għandu jiġi ċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xaħmijiet

f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara sezzjoni 4.8). Tibdil fil-livell tax-xahmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikament xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xahmijiet fid-demm u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xahmijiet. Pazjenti kkurati b'medicini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għall-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiel il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 5 snin.

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet inċidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, wieħed għandu joqgħod attent meta jkun preskritt għall-pazjenti b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni tal-fwied

Elevazzjonijiet ta' l-enzimi aminotransferases tal-fwied, alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST) għal żmien qasir, li ma jurux sintomi, kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Wieħed għandu joqgħod attent u jiġu organizzati viżiti regolari mat-tabib f'pazjenti b'ALT u/jew AST elevati, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm qabel, assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini li jistu' jkunu tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjożi ta' l-epatite (inkluż il-mard tal-fwied epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tip imħallat), il-kura ta' olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropsenja

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti b'numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofili għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi medicini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropsenja, f'pazjenti bi storja ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi medicina, f'pazjenti bi tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, kura bir-raġġi jew kimoterapija, u f'pazjenti b'kundizzjonijiet b'numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsenja kienet irrappurtata spiss meta olanzapine u valproate intużaw flimkien (ara sezzjoni 4.8).

Twaqqif tal-kura

B'mod rari ($\geq 0.01\%$ u $< 0.1\%$) ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skont Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] fi kwalunkwe hin wara l-valur bażiku f'pazjenti b'valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaċi meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, wieħed għandu joqgħod attent meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu konġenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demm jew manjesju baxx fid-demm.

Tromboemboliżmu

B'mod mhux komuni ($\geq 0.1\%$ u $< 1\%$) giet irrappurtata assoċjazzjoni temporali bejn il-kura b'olanzapine u t-tromboemboliżmu fil-vini. Relazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' tromboemboliżmu fil-vini u l-kura b'olanzapine ma gietx stabbilita. Madankollu peress li pazjenti bi skizofrenija ħafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziżi għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE, eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u jittiehdu l-miżuri ta' prevenzjoni.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Minhabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS, wieħed għandu joqgħod attent meta dan jingħata flimkien ma' medicini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minhabba li *in vitro* juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li kellhom xi darba aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' l-aċċessjonijiet. Kienu b'mod mhux komuni rrapportati aċċessjonijiet f'pazjenti meta kkurati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal aċċessjonijiet kienu rrapportati.

Diskinesija Tardiva

Fi studji komparattivi li damu sena jew anqas, olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza mnaqqsa ta' diskinesija b'riżultat tal-kura b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskinesija tardiva jiżdied b'espōizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskinesija tardiva f'pazjenti li qed jieħdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiżdiedu biż-żmien kif ukoll joħorġu wara li titwaqqaf il-kura.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demem tkun meħuda perjodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għall-għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, għie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jieħdu olanzapine. F'studju retrospettiv ta' osservazzjoni fi grupp ta' pazjenti b'karatteristiċi simili, ir-riskju tal-possibbiltà ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti kkurati b'olanzapine kien madwar darbtejn ir-riskju f'pazjenti li ma kinux qed jużaw l-antipsikotiċi. Fl-istudju, ir-riskju ta' olanzapine kien simili għar-riskju minn antipsikotiċi atipici li kienu inklużi f'analizi ta' numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru fl-adulti biss.

Potenzjal ta' interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine huwa mmetabolizzat b'CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkagunaw jew jinibixxu din l-iżoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi attivat mit-tipjip u b'carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' olanzapine. Għet osservata żieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-ġisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rrakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine jekk ikun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metaboliżmu ta' olanzapine. Iż-żieda medja f'olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Wieħed għandu jikkunsidra doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Wieħed għandu jikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk tinbeda xi kura b'inibitur ta' CYP1A2.

Bijodisponibilità mnaqqsa

Faħam attivat inaqas il-bijodisponibilità ta' olanzapine li tittieħed mill-ħalq b'50 sa 60% u għalhekk

għandu jittiehed għal ta' l-inqas sagħtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), doži b'wahdiet ta' antaċidi (aluminium, magnesium) jew cimetidine ma nstabux li jaffettwaw sinifikament il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza direttament jew indirettament l-effetti ta' l-agonisti ta' dopamine.

In vitro, olanzapine ma jinibixxi l-izoenzimi prinċipali CYP450 (eż. 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metaboliżmu tas-sustanzi attivi li ġejjin: anti-dipressant triċikliku (jirrapreżenta l-aktar il-passaġġ permezz ta' CYP2D6), warfarina (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) jew diazepam (CYP3A4 u 2C19).

Olanzapine ma wera ebda reazzjoni meta ttiehed flimkien ma' lithium jew biperiden.

Osservazzjoni terapewtika tal-livelli ta' valproate fil-plażma ma ndikax li tibdil fid-dożaġġ ta' valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jiehdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux irrakkomandat l-użu konkomitanti ta' olanzapine ma' prodotti mediċinali kontra l-Parkinson f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson u d-demenzja (ara sezzjoni 4.4).

L-Intervall QTc

Għandha tintuża l-kawtela jekk olanzapine qiegħed jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm ebda studji adegwati u kkontrollati sewwa f'nisa waqt it-tqala. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jgħarrfu lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu tqal jew jekk qed jippjanaw li jinqabdu tqal waqt il-kura b'olanzapine. Madankollu, minhabba li d-dejta fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm fuq il-fetu.

Trabi tat-twelid esposti għal antipsikotiċi (inkluż aripiprazole) matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi inkluż sintomi ekstrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-ġhoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-ħalib tas-sider. L-espożizzjoni (mg/kg) medja fit-trabi fl-istat fiss kienet stmata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux lit-tarbija jekk qed jiehdu olanzapine.

Fertilità

L-effetti fuq il-fertilità mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3 għal informazzjoni ta' qabel l-użu kliniku).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minhabba li olanzapine jista'

jikkawża sonnolenza u sturdament, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-użu ta' magni, inklużi l-karozzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (jidhru f'≥ 1% tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, żieda fil-piż, eosinofilja, livelli għolja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, żieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtopenija (ara sezzjoni 4.4), diskinezja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, żieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied u li huma mumentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, żieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn daww inqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni hafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari hafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
	Eosinofilja ¹⁰ Lewkopenija ¹⁰ Newtopenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹	
Disturbi fis-sistema immuni				
		Sensittività eċċessiva ¹¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
Żieda fil-piż ¹	Livelli għolja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli għolja ta' glucose ⁴ Livelli għolja ta' trigliċeridi ^{2,5} Glikosurja Żieda fl-aptit	Żvilupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjata ma' ketoacidozi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuża				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskin eżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rappurtat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartirja Temtim ¹¹ Sindromu ta' saqajn irrikwieti ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluz l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inkluzi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epatite (inkluz mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja		Reazzjoni tal-mediċina b'eożinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				
	Artralġja ⁹		Rabdomijoliżi ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, żamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-mediċina neonatali (ara sezzjoni 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Ħruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Għeja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata żieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 47 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22%), $\geq 15\%$ kienet komuni (4.2%) u $\geq 25\%$ ma kinitx komuni (0.8%). Wara espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 48 ġimgħa), il-pazjenti li żiedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienu komuni hafna (64.4%, 31.7% u 12.3% rispettivament).

² Iz-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliċeridi) kienu oġhla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

³ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.17 mmol/l) li żdiedu għal għoljin

(≥ 6.2 mmol/l). Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.17 - < 6.2$ mmol/l) għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.56 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 7 mmol/l). Tibdil fil-livelli taz-zokkor waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) għal għoljin (≥ 7 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni hafna.

^{P6 P} Fi studji kliniċi, l-inċidenza tal-marda ta' Parkinson u distonja f'pazjenti kkurati b'olanzapine kienet numerikament oghla, imma statistikament mhux differenti b'mod sinifikattiv mill-plaċebo. Pazjenti kkurati b'olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatiżja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata ma' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif iddettaljat li fil-passat kien hemm disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax wiehed jikkonkludi li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

⁷ Ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligh u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

⁸ Fi studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgħa, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-oghla limitu tal-marġni normali f'madwar 30% tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod ġenerali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-oghla limitu tal-marġni normali.

⁹ Avveniment avvers identifikat minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹⁰ Kif evalwat minn valuri meħuda minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹¹ Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza ddeterminata bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹² Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza stmata fl-oghla limitu tan-95% intervall ta' kunfidenza bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

Espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 48 ġimgħa)

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tibdil avvers, klinikament sinifikanti fiż-żieda fil-piż, fil-glucose, fil-kolesterol totali/LDL/HDL jew trigliceridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demm naqset wara madwar 4-6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, kura b'olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza oghla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni hafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letarġija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet vizivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu spiss osservati.

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikożi dovuta għall-mediċina (agonist ta' dopamine) assoċjata mal-marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-alluċinazzjonijiet, kienu rrappurtati b'mod komuni hafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo.

Fi studju kliniku wiehed f'pazjenti b'manija bipolari, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza ta' newtropenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jistgħu jkunu livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irriżulta f'żieda fil-livelli ($> 10\%$) ta' roġħda, nixfa fil-ħalq, żieda fl-aġtit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll spiss

rappurtat. Waqt kura b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, zieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-gisem sehhet fi 17.4% tal-pazjenti waqt il-kura akuta (sa 6 ġimgħat). Kura b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju ieħor f'pazjenti b'mard bipolari kienet assoċjata ma' zieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-gisem f'39.9% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fit-tfal u pazjenti adolexxenti taht it-18-il sena.

Għalkemm ma ma sarux studji kliniċi mfassla biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni minn studji fl-adolexxenti għet imqabbla ma' dik minn studji fl-adulti.

It-tabella li ġejja tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rappurtati bi frekwenza akbar f'pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) milli f'pazjenti adulti jew reazzjonijiet avversi li ġew identifikati biss waqt studji kliniċi ta' terminu qasir f'pazjenti adolexxenti. Zieda fil-piż klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$) tidher li hija aktar frekwentement fil-popolazzjoni ta' l-adolexxenti meta mqabbla ma' l-adulti li kellhom l-istess ammont ta' espożizzjoni għall-prodott. L-ammont ta' zieda fil-piż u l-proporzjon ta' pazjenti adolexxenti li kellhom zieda fil-piż klinikament sinifikanti kienu akbar b'espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perjodu qasir.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni ħafna:</i> Zieda fil-piż ¹³ , livelli elevati ta' trigliċeridi ¹⁴ , zieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol ¹⁵
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni ħafna:</i> Sedazzjoni (inkluzi: ipersomnija, letargija, sedazzjoni (użu ta' kalmanti), sonnolenza).
Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Halq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni ħafna:</i> Zieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).
Investigazzjonijiet <i>Komuni ħafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, zieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ¹⁶ .

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 22 ġurnata), zieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-gisem (kg) kienet komuni ħafna (40.6%), $\geq 15\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-gisem kienet komuni (7.1%) u $\geq 25\%$ kienet komuni (2.5%). B'espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 24 ġimgħa), 89.4% ziedu $\geq 7\%$, 55.3% ziedu $\geq 15\%$ u 29.1% ziedu $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-gisem.

¹⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.016 mmol/l) li ziedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

¹⁵ Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm minn normal fil-linja bażi (< 4.39 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni. Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 4.39 - < 5.17 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni ħafna.

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati livelli għoljin ta' prolactin fil-plażma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Sintomi komuni ħafna meta ittiehdet doża eċċessiva (inċidenza > 10%) jinkludu takikardija, aġitazzjoni/aggressività, diżartriya, sintomi ekstrapiramidali varji, u telf tas-sensi li tvarja minn sedazzjoni sa koma.

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibbilment Sindromu Newrolettiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demm għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari (< 2% tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Gew irrappurtati każijiet fatali b'doži akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġjar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Rimettar sfurzat mhux irrakkomandat. Jistgħu jkunu indikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġjar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil tal-istonku, l-għoti ta' faħam attiv). L-għoti fl-istess ħin tal-faħam attivat wera li jnaqqas il-bijodisponibilità orali ta' olanzapine b'50% sa 60%.

Kura sintomatika u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skont il-qagħda klinika, inkluż il-kura għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimetici b'attività beta-agonista għax l-istimulazzjoni beta tista' taggrava l-pressjoni baxxa. Huwa neċessarju l-monitoraġġ kardjovaskulari biex tinduna b'taħbit irregolari tal-qalb li jista' jseħħ. Għandhom jitkomplew is-superviżjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, Kodiċi ATC: N05AH03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine huwa sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdati li juri profil farmakologiku ta' firxa wiesa' ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi (K_i ; < 100 nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinergici M₁-M₅; α_1 adrenergici; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-annimali b'olanzapine indikaw antagoniżmu għal 5HT, dopamine, u dak kolinergiku, konsistenti mal-profil ta' rbit mar-riċettur. Olanzapine wera affinità akbar *in vitro* għar-riċetturi ta' serotonin 5-HT₂ milli ta' dopamine D₂ u attività *in vivo* akbar għal 5-HT₂ milli għal D₂. Studji elettrofizjoloġici wrew illi olanzapine b'mod selettiv naqqas l-istimulazzjoni tan-newroni dopaminergici mesolimbici (A10), waqt li kellu ftit effett fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni tal-muskoli. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'doži anqas minn dawki li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effett mhux mixtieq fuq il-muskoli. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi oħra, olanzapine iżid ir-rispons għal test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa irbit ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wieħed (SPECT) f'pazjenti skizofrenici wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom irbit strijatali D₂ anqas milli f'pazjenti li rrispondew għal xi antipsikotiċi oħra jew għal risperidone, waqt li kienu komparabbli

għall-pazjenti li irrispondew għal clozapine.

Effikaċja klinika

Fi provi kkontrollati tnejn minn tnejn bil-plaċebo u tnejn minn tlieta bil-komparatur b'aktar minn 2,900 pazjenti skizofreniċi li kellhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, ta' sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofrenija, ta' manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbi relatati oħra li kien jinkludi 1,481 pazjent li kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' punteġġ ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skont l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġġ ta' l-atteġġament bejn il-bidu u fl-aħħar tal-kura wriet titjib statistikament sinifikanti ($p = 0.001$) favur olanzapine (-6.0) kontra haloperidol (-3.1).

F'pazjenti b'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mhallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-plaċebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis ta' sintomi ta' manija f'aktar minn 3 ġimgħat. Olanzapine wera wkoll riżultati effikaċji li jistgħu jiġu kumparati ma' haloperidol fit-termini tal-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni sintomatika minn manija u depressjoni F'6 u 12-il ġimgħa. Fi studju ta' terapija ta' pazjenti kkurati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat fi tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

Fi studju ta' 12-il xahar ta' prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'episodju ta' manija, li Ukienu diġà ikkontrollati u b'olanzapine, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine wera wkoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki godda ta' manija kif ukoll f'attakki godda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati u b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbagħad imqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew lithium wahdu. Olanzapine ma kienx statistikament inferjuri għal lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

Fi studju ta' 18-il xhar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mhallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdati (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għal lithium jew għal valproate wahdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skont il-kriterji (dijanjożi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolesxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/kuljum. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolesxenti żiedu aktar fil-piż b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' l-adulti. Il-grad ta' tibdil fil-kolesterol totali waqt is-sawm, kolesterol tat-tip LDL, trigliċeridi, u prolactin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolesxenti milli fl-adulti. M'hemmx dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Olanzapine pillola li tinhall fil-halq hi bijoekwivalenti għal olanzapine pilloli miksija, b'rata u bi grad simili ta' assorbiment. Olanzapine pilloli li jinhallu fil-halq jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal olanzapine pilloli miksija.

Assorbiment

Olanzapine huwa assorbit sew wara li jittiehed mill-halq, jilhaq l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-bijodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta' olanzapine kienet ta' madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine huwa fil-biċċa 'l kbira marbut mal-albumina u α_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine huwa mmetabolizzat fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jiċċirkola huwa 10-N-glukoronide, li ma jaqsaqx il-barriera bejn id-demm u l-moħħ. L-enzimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontribwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn deheru sinifikament anqas l-attività farmakologika *in vivo* milli fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakologika predominanti għejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-halq, il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' olanzapine f'suġġetti b'saħħithom varjat fuq il-bażi tal-età u sess.

F'anzjani b'saħħithom (65 u fuqhom) f'paragun ma' pazjenti mhux anzjani, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja twalet (51.8 paragon ma' 33.8 siegħa) u t-tneħħija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/siegħa). Il-varjabilità farmakokinetika osservata fl-anzjani hija fl-istess livell ta' dawk li mhux anzjani. F'44 pazjenti skizofrenici li għandhom > 65 sena, id-dosaġġ minn 5 sa 20 mg/kuljum ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F'pazjenti nisa f'paragun ma' rġiel il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet kemmxejn itwal (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tneħħija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/siegħa). Madankollu, olanzapine (5-20 mg) wera profil ta' sigurtà kumparabbli f'pazjenti nisa (n=467) u f'pazjenti rġiel (n=869).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina < 10 ml/min) f'paragun ma' pazjenti b'saħħithom, ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni (37.7 kontra 32.4 siegħa) jew il-clearance (21.2 kontra 25.0 l/siegħa). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wieħed u ieħor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Indeboliment epatiku

Studju żgħir dwar l-effett ta' indeboliment fil-funzjoni tal-fwied f'6 suġġetti b'ċirrozi klinikament sinifikanti (Klassifikazzjoni Childs Pugh A (n = 5) u B (n = 1)) wera effett minimu fuq il-farmakokinetika ta' olanzapine (2.5 – 7.5 mg bħala doża waħda) mogħti b;mod orali: Suġġetti b'disfunzjoni epatika hafifa għal moderata kellhom żieda żgħira fit-tneħħija sistemika u half-time ta' eliminazzjoni aktar mghaġġla meta mqabbla ma' suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (n = 3). Kien hemm aktar nies li jpejpu fost is-suġġetti b'ċirrozi (4/6; 67 %) milli fost is-suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (0/3; 0 %).

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet itwal (38.6 kontra 30.4 siegħa) u l-clearance inqas (18.6 kontra 27.7 l/siegħa).

Il-clearance ta' olanzapine mill-plażma huwa anqas f'pazjenti anzjani f'paragun ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragun ma' l-irġiel, u f'dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Madankollu, l-impatt ta' l-età, is-sess, jew tat-tipjip fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

Fi studju ta' pazjenti Kawkasi, Ġappuniżi, u Ċiniżi, ma kien hemm ebda differenzi fil-parametri

farmakokinetiċi fost it-tliet popolazzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena): Il-farmakokinetika ta' olanzapine fl-adolexxenti u fl-adulti hija simili. Fi studji kliniċi, il-medja ta' espożizzjoni għal olanzapine kienet bejn wiehded u ieħor ta' 27% oghla fl-adolexxenti. Id-differenzi demografiċi bejn l-adolexxenti u l-adulti jinkludu medja anqas ta' piż tal-ġisem u anqas adolexxenti kienu jpejpu. Fatturi bħal dawn x'aktarx li jikkontribwixxu għall-medja ta' espożizzjoni oghla osservata fl-adolexxenti.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettici qawwija: attività baxxa, koma, roġħda, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żieda tal-piż. Id-dożi medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehded u ieħor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu dożi orali waħidhom sa 100 mg/kg u għexu. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni (użu ta' kalmanti), atassja, roġħda, takikardja, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-ghajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, dożi orali waħidhom sa 100 mg/kg irriżultaw fi prostrazzjoni u, f'dożi oghla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' dożi ripetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti prominenti kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u taqlib periferali ematoloġici. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'dożi għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru, u tibdiliet morfologiċi fl-epitilju tal-vagina u fis-sider.

Tossiċità ematoloġika

Effetti fuq il-parametri ematoloġici nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-ġrieden u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabet l-ebda prova ta' ċitotossiċità tal-mudullun. Newtropenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb ikkurati bi 8 jew 10 mg/kg/kuljum (espożizzjoni totali ta' olanzapine [erja taħt il-kurva] hija 12 sa 15-il darba aktar minn dik ta' raġel mogħti doża ta' 12 mg). Fi klieb fejn l-għadd taċ-ċelluli tad-demem huwa anqas minn normal, ma kien hemm ebda effetti avversi fuq ċelloli progenituri u ċelloli proliferanti tal-mudullun.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellu ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-ħila ta' tgħammir tal-firien ta' sess maskili. L-ċikli estruwi kienu affettwati b'dożi ta' 1.1 mg/kg (3 darbiet id-doża massima fil-bniedem) u l-parametri tar-riproduzzjoni kienu influwenzati fil-firien mogħtija 3 mg/kg (9 darbiet id-doża massima fil-bniedem). Fil-frieħ tal-firien mogħtija olanzapine, kienu osservati dewmien fl-iżvilupp tal-fetu u tnaqqis għal xi żmien fl-attività tal-frieħ.

Mutaġeniċità

Olanzapine ma ikkawżatx mutaġeniċità jew klastoġeniċità f'firxa shihata' testijiet standard, li nkludew testijiet ta' mutazzjoni tal-mikrobi kif ukoll testijiet fuq il-mammiferi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Ibbażat fuq riżultati ta' studji fuq il-ġrieden u l-firien, il-konkluzjoni kienet li olanzapine mhuwiex kanċeroġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose
Carmellose calcium
Sucralose
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Strixxi bil-folji tal-aluminju/aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 28, 56 u 98 pillola li jinħallu fil-ħalq f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10.06.2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Apotex 10 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 10 mg ta' olanzapine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall fil-ħalq

Pilloli sofor, tondi, ċatti, b'tarf radjali, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OL' fuq '10' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine huwa indikat għall-kura tal-iskizofrenja.

Olanzapine huwa effettiv biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni pożittiva fil-bidu tal-kura.

Olanzapine huwa indikat għall-kura ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li kellhom rispons b'olanzapine fl-episodju ta' manija tagħhom, olanzapine huwa indikat għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Skizofrenja: Id-doża tal-bidu rrakkomandata għal olanzapine hija 10 mg/kuljum.

Episodju ta' manija: Id-doża tal-bidu hija ta' 15 mg bħala doża waħda kuljum bħala monoterapija jew 10 mg kuljum f'terapija flimkien ma' xi sustanza oħra (ara sezzjoni 5.1).

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rrakkomandata tal-bidu hija 10 mg/kuljum. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun ikkurat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju għdid ta' manija, imħallat, jew ta' depressjoni, il-kura b'olanzapine għandha titkompla (bl-aħjar użu tad-doża skont il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu kkurati s-sintomi tal-burdati, kif indikat klinikament.

Waqt il-kura ta' skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, id-doża ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-bażi ta' l-istat kliniku ndividwali minn 5 mg sa 20 mg/kuljum. Żieda għal doża akbar mid-doża tal-bidu rrakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa.

Olanzapine tista' tingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta għax l-assorbiment ma jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta jitwaqqaf olanzapine.

Olanzapine Apotex pillola li tinhall fil-ħalq għandha titpoġġa fil-ħalq, fejn tinhall malajr fil-bżieq, biex b'hekk tkun tista' tinbela' faċilment. It-tneħħija tal-pillola li tinhall fil-ħalq b'mod intatt hi diffiċli. Billi l-pillola li tinhall fil-ħalq hi fragli, għandha tittiehed immedjatament malli tinfetah il-folja. Alternattivament, tista' tinhall go tazza mimlija ilma jew xi xarba ohra adattata (meraq tal-laring jew tuffieħ, ħalib jew kafe) immedjatament qabel ma tittiehed.

Olanzapine pillola li tinhall fil-ħalq hi bijoekwivalenti għal olanzapine pilloli miksija b'rita, b'rata u bi grad simili ta' assorbiment. Għandha l-istess dożaġġ u frekwenza ta' għoti bħal olanzapine pilloli miksija b'rita. Olanzapine pilloli li jinhallu fil-ħalq jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal olanzapine pilloli miksija b'rita.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Doża anqas fil-bidu (5 mg/kuljum) mhux indikata normalment imma għandha tiġi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 sena jew aktar meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża inizjali (5 mg/kuljum) għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża inizjali għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

Id-doża tal-bidu u l-medda tad-doži m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiżdied bit-tipjip. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku u jekk ikun hemm bżonn tista' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża ta' olanzapine (ara sezzjoni 4.5).

Meta hemm aktar minn fattur wieħed li jista' jirriżulta f'metaboliżmu aktar bil-mod (sess femminili, età ġerjatrika, individwu ma jpejpix), għandha tingħata kunsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Zieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

F'każijiet fejn inkrementi fid-doża ta' 2.5 mg huma kkunsidrati li huma meħtieġa, Olanzapine Apotex pilloli miksija b'rita għandhom jintużaw.

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taħt it-18-il sena peress li m'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' zieda fil-piż u tibdil fix-xaħmijiet u prolactin f'pazjenti adolesxenti milli fl-istudji ta' pazjenti adulti (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li għandhom ir-riskju ta' glawkoma tat-tip *narrow angle*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waqt kura bl-antipsikotiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet sa xi ftit gimghat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi

fl-imġiba, minhabba żieda fil-mortalità u r-riskju ta' inċident ċerebro-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-placebo (li damu minn 6 sa 12-il ġimgħa), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbji fl-imġiba, kien hemm żieda ta' darbtejn aktar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti kkurati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-placebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza oġhla ta' l-imwiet ma kienitx assoċjata mad-doża ta' olanzapine (doża medja kuljum ta' 4.4 mg) jew it-tul ta' żmien tal-kura. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wieħed jibla', is-sedazzjoni (użu ta' kalmanti), il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż. pulmonite, bil-jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkomitanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oġhla f'dawk ikkurati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti kkurati bil-placebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE, eż. puplesija, attakk iskemici temporanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm żieda ta' 3 darbiet akbar ta' CVAE f'pazjenti kkurati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti kkurati bil-placebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). Il-pazjenti kollha kkurati b'olanzapine jew bi placebo u li kellhom avveniment ċerebro-vaskulari, kellhom fatturi ta' riskju li kienu jeżistu minn qabel. L-età ta' > 75 sena u d-demenzja tat-tip vaskulari jew imħallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' kura b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux irrakkomandat l-użu ta' olanzapine fil-kura tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-placebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-placebo fil-kura tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa effettiva tal-medicini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess medicini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b'2.5 mg/kuljum u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/kuljum ibbażat fuq il-ġudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti mediċinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew irrappurtati bħala NMS kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' olanzapine ukoll. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' NMS huma deni għoli, ebusija tal-muskoli, stat mentali alterat u evidenza ta' instabbiltà awtonomika (pressjoni tad-demm jew tal-polz irregolari, takikardija, għaraq eċċessiv, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-medicini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demm u/jew żvilupp jew dijabete tmur għall-aġar xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, għet irrappurtata żieda fil-piż tal-ġisem u din tista' tkun minhabba li jkun hemm tendenza li tiżdied fil-piż.

Skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna, huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demm jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'medicini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal tixrob ħafna, tagħmel ħafna pipi, tiekol iżjed mis-soltu u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-aġar. Il-piż għandu jiġi ċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xaħmijiet

f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara sezzjoni 4.8). Tibdil fil-livell tax-xahmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikament xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xahmijiet fid-demm u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xahmijiet. Pazjenti kkurati b'medicini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għall-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiel il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 5 snin.

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet inċidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, wieħed għandu joqgħod attent meta jkun preskritt għall-pazjenti b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni tal-fwied

Elevazzjonijiet ta' l-enzimi aminotransferases tal-fwied, alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST) għal żmien qasir, li ma jurux sintomi, kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Wieħed għandu joqgħod attent u jiġu organizzati viżiti regolari mat-tabib f'pazjenti b'ALT u/jew AST elevati, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm qabel, assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini li jistu' jkunu tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjożi ta' l-epatite (inkluż il-mard tal-fwied epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tip imħallat), il-kura ta' olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropsja

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti b'numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofili għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi medicini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropsja, f'pazjenti bi storja ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi medicina, f'pazjenti bi tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, kura bir-raġġi jew kimoterapija, u f'pazjenti b'kundizzjonijiet b'numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsja kienet irrappurtata spiss meta olanzapine u valproate intużaw flimkien (ara sezzjoni 4.8).

Twaqqif tal-kura

B'mod rari ($\geq 0.01\%$ u $< 0.1\%$) ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skont Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] fi kwalunkwe hin wara l-valur bażiku f'pazjenti b'valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaċi meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, wieħed għandu joqgħod attent meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu konġenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demm jew manjesju baxx fid-demm.

Tromboemboliżmu

B'mod mhux komuni ($\geq 0.1\%$ u $< 1\%$) giet irrappurtata assoċjazzjoni temporali bejn il-kura b'olanzapine u t-tromboemboliżmu fil-vini. Relazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' tromboemboliżmu fil-vini u l-kura b'olanzapine ma gietx stabbilita. Madankollu peress li pazjenti bi skizofrenija ħafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziżi għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE, eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u jittiehdu l-miżuri ta' prevenzjoni.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Minhabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS, wieħed għandu joqgħod attent meta dan jingħata flimkien ma' medicini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minhabba li *in vitro* juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li kellhom xi darba aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' l-aċċessjonijiet. Kienu b'mod mhux komuni rappurtati aċċessjonijiet f'pazjenti meta kkurati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal aċċessjonijiet kienu rappurtati.

Diskinesija Tardiva

Fi studji komparattivi li damu sena jew anqas, olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza mnaqqsa ta' diskinesija b'riżultat tal-kura b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskinesija tardiva jiżdied b'espōizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskinesija tardiva f'pazjenti li qed jieħdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiždiedu biż-żmien kif ukoll joħorġu wara li titwaqqaf il-kura.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demem tkun meħuda perjodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għall-għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, għie rappurtat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jieħdu olanzapine. F'studju retrospettiv ta' osservazzjoni fi grupp ta' pazjenti b'karatteristiċi simili, ir-riskju tal-possibbiltà ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti kkurati b'olanzapine kien madwar darbtejn ir-riskju f'pazjenti li ma kinux qed jużaw l-antipsikotiċi. Fl-istudju, ir-riskju ta' olanzapine kien simili għar-riskju minn antipsikotiċi atipici li kienu inklużi f'analizi ta' numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru fl-adulti biss.

Potenzjal ta' interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine huwa mmetabolizzat b'CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkagunaw jew jinibixxu din l-iżoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi attivat mit-tipjip u b'carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Għet osservata żieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-ġisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rrakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine jekk ikun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metaboliżmu ta' olanzapine. Iż-żieda medja f'olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Wieħed għandu jikkunsidra doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Wieħed għandu jikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk tinbeda xi kura b'inibitur ta' CYP1A2.

Bijodisponibilità mnaqqsa

Faħam attivat inaqas il-bijodisponibilità ta' olanzapine li tittieħed mill-ħalq b'50 sa 60% u għalhekk

għandu jittiehed għal ta' l-inqas sagħtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), doži b'wahdiet ta' antaċidi (aluminium, magnesium) jew cimetidine ma nstabux li jaffettwaw sinifikament il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza direttament jew indirettament l-effetti ta' l-agonisti ta' dopamine.

In vitro, olanzapine ma jinibixxi l-izoenzimi prinċipali CYP450 (eż. 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metaboliżmu tas-sustanzi attivi li ġejjin: anti-dipressant triċikliku (jirrapreżenta l-aktar il-passaġġ permezz ta' CYP2D6), warfarina (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) jew diazepam (CYP3A4 u 2C19).

Olanzapine ma wera ebda reazzjoni meta ttiehed flimkien ma' lithium jew biperiden.

Osservazzjoni terapewtika tal-livelli ta' valproate fil-plażma ma ndikax li tibdil fid-dożaġġ ta' valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jieħdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux irrakkomandat l-użu konkomitanti ta' olanzapine ma' prodotti mediċinali kontra l-Parkinson f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson u d-demenzja (ara sezzjoni 4.4).

L-Intervall QTc

Għandha tintuża l-kawtela jekk olanzapine qiegħed jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm ebda studji adegwati u kkontrollati sewwa f'nisa waqt it-tqala. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jgħarrfu lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu tqal jew jekk qed jippjanaw li jinqabdu tqal waqt il-kura b'olanzapine. Madankollu, minhabba li d-dejta fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm fuq il-fetu.

Trabi tat-twelid esposti għal antipsikotiċi (inkluż aripiprazole) matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi inkluż sintomi ekstrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-ġhoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-ħalib tas-sider. L-espożizzjoni (mg/kg) medja fit-trabi fl-istat fiss kienet stmata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux lit-tarbija jekk qed jieħdu olanzapine.

Fertilità

L-effetti fuq il-fertilità mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3 għal informazzjoni ta' qabel l-użu kliniku).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minhabba li olanzapine jista'

jikkawża sonnolenza u sturdament, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-użu ta' magni, inklużi l-karozzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (jidhru f'≥ 1% tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, žieda fil-piż, eosinofilja, livelli għolja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, žieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtopenija (ara sezzjoni 4.4), diskineżja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, žieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied u li huma mumentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni hafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000, rari hafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
	Eosinofilja ¹⁰ Lewkopenija ¹⁰ Newtopenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹	
Disturbi fis-sistema immuni				
		Sensittività eċċessiva ¹¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
Žieda fil-piż ¹	Livelli għolja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli għolja ta' glucose ⁴ Livelli għolja ta' trigliċeridi ^{2,5} Glikosurja Žieda fl-aptit	Žvilupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjata ma' ketoacidoži jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuża				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskin eżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rappurtat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartirja Tentim ¹¹ Sindromu ta' saqajn irrikwieti ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluz l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inkluzi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epatite (inkluz mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja		Reazzjoni tal-mediċina b'eożinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				
	Artralġja ⁹		Rabdomijoliżi ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, żamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-mediċina neonatali (ara sezzjoni 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Ħruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Għeja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata żieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 47 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22%), $\geq 15\%$ kienet komuni (4.2%) u $\geq 25\%$ ma kinitx komuni (0.8%). Wara espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 48 ġimgha), il-pazjenti li żiedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienu komuni hafna (64.4%, 31.7% u 12.3% rispettivament).

² Iz-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliċeridi) kienu oghla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

³ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.17 mmol/l) li żiedu għal għoljin

(≥ 6.2 mmol/l). Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.17 - < 6.2$ mmol/l) għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.56 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 7 mmol/l). Tibdil fil-livelli taz-zokkor waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) għal għoljin (≥ 7 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni hafna.

^{P6 P} Fi studji kliniċi, l-inċidenza tal-marda ta' Parkinson u distonja f'pazjenti kkurati b'olanzapine kienet numerikament oghla, imma statistikament mhux differenti b'mod sinifikattiv mill-plaċebo. Pazjenti kkurati b'olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatiżja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata ma' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif iddettaljat li fil-passat kien hemm disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax wiehed jikkonkludi li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

⁷ Ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnija, roġħda, ansjetà, tqalligh u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

⁸ Fi studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgħa, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabzu l-oghla limitu tal-marġni normali f'madwar 30% tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod ġenerali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-oghla limitu tal-marġni normali.

⁹ Avveniment avvers identifikat minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹⁰ Kif evalwat minn valuri meħuda minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹¹ Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza ddeterminata bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹² Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza stmata fl-oghla limitu tan-95% intervall ta' kunfidenza bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

Espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 48 ġimgħa)

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tibdil avvers, klinikament sinifikanti fiż-żieda fil-piż, fil-glucose, fil-kolesterol totali/LDL/HDL jew trigliceridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demmi naqset wara madwar 4-6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, kura b'olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza oghla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni hafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letarġija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet vizivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu spiss osservati.

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikożi dovuta għall-medicina (agonist ta' dopamine) assoċjata mal-marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-alluċinazzjonijiet, kienu rrappurtati b'mod komuni hafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo.

Fi studju kliniku wiehed f'pazjenti b'manija bipolar, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza ta' newtopenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jistgħu jkunu livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irriżulta f'żieda fil-livelli ($> 10\%$) ta' roġħda, nixfa fil-ħalq, żieda fl-aftit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll spiss

rappurtat. Waqt kura b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, zieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem seħhet fi 17.4% tal-pazjenti waqt il-kura akuta (sa 6 ġimgħat). Kura b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju ieħor f'pazjenti b'mard bipolari kienet assoċjata ma' zieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem f'39.9% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fit-tfal u pazjenti adolexxenti taht it-18-il sena.

Għalkemm ma ma sarux studji kliniċi mfassla biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni minn studji fl-adolexxenti giet imqabbla ma' dik minn studji fl-adulti.

It-tabella li ġejja tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rappurtati bi frekwenza akbar f'pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) milli f'pazjenti adulti jew reazzjonijiet avversi li ġew identifikati biss waqt studji kliniċi ta' terminu qasir f'pazjenti adolexxenti. Zieda fil-piż klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$) tidher li hija aktar frekwentement fil-popolazzjoni ta' l-adolexxenti meta mqabbla ma' l-adulti li kellhom l-istess ammont ta' espożizzjoni għall-prodott. L-ammont ta' zieda fil-piż u l-proporzjon ta' pazjenti adolexxenti li kellhom zieda fil-piż klinikament sinifikanti kienu akbar b'espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perjodu qasir.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni ħafna:</i> Zieda fil-piż ¹³ , livelli elevati ta' trigliċeridi ¹⁴ , zieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol ¹⁵
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni ħafna:</i> Sedazzjoni (inklużi: ipersomnija, letargija, sedazzjoni (użu ta' kalmanti), sonnolenza).
Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Halq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni ħafna:</i> Zieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).
Investigazzjonijiet <i>Komuni ħafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, zieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ¹⁶ .

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 22 ġurnata), zieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem (kg) kienet komuni ħafna (40.6%), $\geq 15\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni (7.1%) u $\geq 25\%$ kienet komuni (2.5%). B'espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 24 ġimgħa), 89.4% ziedu $\geq 7\%$, 55.3% ziedu $\geq 15\%$ u 29.1% ziedu $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem.

¹⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.016 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

¹⁵ Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm minn normal fil-linja bażi (< 4.39 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni. Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 4.39 - < 5.17 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni ħafna.

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati livelli għoljin ta' prolactin fil-plażma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Sintomi komuni ħafna meta ittiehdet doża eċċessiva (inċidenza > 10%) jinkludu takikardija, aġitazzjoni/aggressività, diżartriya, sintomi ekstrapiramidali varji, u telf tas-sensi li tvarja minn sedazzjoni sa koma.

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibbilment Sindromu Newrolettiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demm għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari (< 2% tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Gew irrappurtati każijiet fatali b'doži akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġjar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Rimettar sfurzat mhux irrakkomandat. Jistgħu jkunu indikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġjar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil tal-istonku, l-għoti ta' faħam attiv). L-għoti fl-istess ħin tal-faħam attivat wera li jnaqqas il-bijodisponibilità orali ta' olanzapine b'50% sa 60%.

Kura sintomatika u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skont il-qagħda klinika, inkluż il-kura għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimetici b'attività beta-agonista għax l-istimulazzjoni beta tista' taggrava l-pressjoni baxxa. Huwa neċessarju l-monitoraġġ kardjovaskulari biex tinduna b'taħbit irregolari tal-qalb li jista' jseħħ. Għandhom jitkomplew is-superviżjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, Kodiċi ATC: N05AH03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine huwa sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdati li juri profil farmakologiku ta' firxa wiesha ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi (K_i ; < 100 nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinergici M₁-M₅; α_1 adrenergici; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-annimali b'olanzapine indikaw antagoniżmu għal 5HT, dopamine, u dak kolinergiku, konsistenti mal-profil ta' rbit mar-riċettur. Olanzapine wera affinità akbar *in vitro* għar-riċetturi ta' serotonin 5-HT₂ milli ta' dopamine D₂ u attività *in vivo* akbar għal 5-HT₂ milli għal D₂. Studji elettrofizjoloġici wrew illi olanzapine b'mod selettiv naqqas l-istimulazzjoni tan-newroni dopaminergici mesolimbici (A10), waqt li kellu ftit effett fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni tal-muskoli. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'doži anqas minn dawh li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effett mhux mixtieq fuq il-muskoli. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi oħra, olanzapine iżid ir-rispons għal test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa irbit ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wieħed (SPECT) f'pazjenti skizofrenici wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom irbit strijatali D₂ anqas milli f'pazjenti li rrispondew għal xi antipsikotiċi oħra jew għal risperidone, waqt li kienu komparabbli

għall-pazjenti li irrispondew għal clozapine.

Effikaċja klinika

Fi provi kkontrollati tnejn minn tnejn bil-plaċebo u tnejn minn tlieta bil-komparatur b'aktar minn 2,900 pazjenti skizofreniċi li kellhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, ta' sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofrenija, ta' manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbi relatati oħra li kien jinkludi 1,481 pazjent li kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' punteġġ ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skont l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġġ ta' l-atteġġament bejn il-bidu u fl-aħħar tal-kura wriet titjib statistikament sinifikanti ($p = 0.001$) favur olanzapine (-6.0) kontra haloperidol (-3.1).

F'pazjenti b'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mhallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-plaċebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis ta' sintomi ta' manija f'aktar minn 3 ġimgħat. Olanzapine wera wkoll riżultati effikaċji li jistgħu jiġu kumparati ma' haloperidol fit-termini tal-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni sintomatika minn manija u depressjoni F'6 u 12-il ġimgħa. Fi studju ta' terapija ta' pazjenti kkurati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat fi tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

Fi studju ta' 12-il xahar ta' prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'episodju ta' manija, li Ukienu diġà ikkontrollati u b'olanzapine, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine wera wkoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki ġodda ta' manija kif ukoll f'attakki ġodda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati u b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbagħad imqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew lithium wahdu. Olanzapine ma kienx statistikament inferjuri għal lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

Fi studju ta' 18-il xhar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mhallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdati (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għal lithium jew għal valproate wahdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skont il-kriterji (dijanjożi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolesxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/kuljum. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolesxenti żiedu aktar fil-piż b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' l-adulti. Il-grad ta' tibdil fil-kolesterol totali waqt is-sawm, kolesterol tat-tip LDL, trigliċeridi, u prolactin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolesxenti milli fl-adulti. M'hemmx dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Olanzapine pillola li tinhall fil-halq hi bijoekwivalenti għal olanzapine pilloli miksija, b'rata u bi grad simili ta' assorbiment. Olanzapine pilloli li jinhallu fil-halq jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal olanzapine pilloli miksija.

Assorbiment

Olanzapine huwa assorbit sew wara li jittiehed mill-halq, jilhaq l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-bijodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta' olanzapine kienet ta' madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine huwa fil-biċċa 'l kbira marbut mal-albumina u α_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine huwa mmetabolizzat fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jiċċirkola huwa 10-N-glukoronide, li ma jaqsaqx il-barriera bejn id-demm u l-moħħ. L-enżimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontribwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn deheru sinifikament anqas l'attività farmakologika *in vivo* milli fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakologika predominanti għejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-halq, il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' olanzapine f'suġġetti b'saħħithom varjat fuq il-bażi tal-età u sess.

F'anzjani b'saħħithom (65 u fuqhom) f'paragun ma' pazjenti mhux anzjani, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja twalet (51.8 paragon ma' 33.8 siegħa) u t-tneħħija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/siegħa). Il-varjabilità farmakokinetika osservata fl-anzjani hija fl-istess livell ta' dawk li mhux anzjani. F'44 pazjenti skizofrenici li għandhom > 65 sena, id-dosaġġ minn 5 sa 20 mg/kuljum ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F'pazjenti nisa f'paragun ma' rġiel il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet kemmxjejn itwal (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tneħħija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/siegħa). Madankollu, olanzapine (5-20 mg) wera profil ta' sigurtà kumparabbli f'pazjenti nisa (n=467) u f'pazjenti rġiel (n=869).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina < 10 ml/min) f'paragun ma' pazjenti b'saħħithom, ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni (37.7 kontra 32.4 siegħa) jew il-clearance (21.2 kontra 25.0 l/siegħa). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wieħed u ieħor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Indeboliment epatiku

Studju żgħir dwar l-effett ta' indeboliment fil-funzjoni tal-fwied f'6 suġġetti b'ċirrozi klinikament sinifikanti (Klassifikazzjoni Childs Pugh A (n=5) u B (n=1)) wera effett minimu fuq il-farmakokinetika ta' olanzapine (2.5 – 7.5 mg bħala doża waħda) mogħti b;mod orali: Suġġetti b'disfunzjoni epatika hafifa għal moderata kellhom zieda żgħira fit-tneħħija sistemika u half-time ta' eliminazzjoni aktar mghaġġla meta mqabbla ma' suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (n=3). Kien hemm aktar nies li jpejpu fost is-suġġetti b'ċirrozi (4/6; 67%) milli fost is-suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (0/3; 0%).

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet itwal (38.6 kontra 30.4 siegħa) u l-clearance inqas (18.6 kontra 27.7 l/siegħa).

Il-clearance ta' olanzapine mill-plażma huwa anqas f'pazjenti anzjani f'paragun ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragun ma' l-irġiel, u f'dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Madankollu, l-impatt ta' l-età, is-sess, jew tat-tipjip fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

Fi studju ta' pazjenti Kawkasi, Ġappuniżi, u Ċiniżi, ma kien hemm ebda differenzi fil-parametri farmakokinetici fost it-tliet popolazzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena): Il-farmakokinetika ta' olanzapine fl-adolexxenti u fl-adulti hija simili. Fi studji kliniċi, il-medja ta' espożizzjoni għal olanzapine kienet bejn wiehded u ieħor ta' 27% oghla fl-adolexxenti. Id-differenzi demografiċi bejn l-adolexxenti u l-adulti jinkludu medja anqas ta' piż tal-ġisem u anqas adolexxenti kienu jpejpu. Fatturi bħal dawn x'aktarx li jikkontribwixxu għall-medja ta' espożizzjoni oghla osservata fl-adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rođenti kienu simili għas-sustanzi newrolettici qawwija: attività baxxa, koma, roġħda, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żieda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehded u ieħor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali waħidhom sa 100 mg/kg u għexu. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni (użu ta' kalmanti), atassja, roġħda, takikardja, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, doži orali waħidhom sa 100 mg/kg irriżultaw fi prostrazzjoni u, f'doži oghla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' doži ripetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti prominenti kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u taqlib periferali ematologiċi. Żviluppat it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'doži għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru, u tibdiliet morfologiċi fl-epitilju tal-vagina u fis-sider.

Tossiċità ematologiċa

Effetti fuq il-parametri ematologiċi nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-ġrieden u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabt l-ebda prova ta' ċitotossiċità tal-mudullun. Newtropenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb ikkurati bi 8 jew 10 mg/kg/kuljum (espożizzjoni totali ta' olanzapine [erja taħt il-kurva] hija 12 sa 15-il darba aktar minn dik ta' raġel mogħti doża ta' 12 mg). Fi klieb fejn l-għadd taċ-ċelluli tad-demem huwa anqas minn normal, ma kien hemm ebda effetti avversi fuq ċelloli progenituri u ċelloli proliferanti tal-mudullun.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellu ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-ħila ta' tgħammir tal-firien ta' sess maskili. L-ċikli estruwi kienu affettwati b'doži ta' 1.1 mg/kg (3 darbiet id-doża massima fil-bniedem) u l-parametri tar-riproduzzjoni kienu influwenzati fil-firien mogħtija 3 mg/kg (9 darbiet id-doża massima fil-bniedem). Fil-frieħ tal-firien mogħtija olanzapine, kienu osservati dewmien fl-iżvilupp tal-fetu u tnaqqis għal xi żmien fl-attività tal-frieħ.

Mutaġeniċità

Olanzapine ma ikkawżatx mutaġeniċità jew klastoġeniċità f'firxa shihata' testijiet standard, li nkludew testijiet ta' mutazzjoni tal-mikrobi kif ukoll testijiet fuq il-mammiferi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Ibbażat fuq riżultati ta' studji fuq il-ġrieden u l-firien, il-konkluzjoni kienet li olanzapine mhuwiex kanċeroġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose

Carmellose calcium
Sucralose
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

6.2 Inkompatabilitajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Strixxi bil-folji tal-aluminju/aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 28, 56 u 98 pillola li jinħallu fil-ħalq f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10.06.2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Apotex 15 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 15 mg ta' olanzapine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall fil-ħalq

Pilloli sofor, tondi, ċatti, b'tarf radjali, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OL' fuq '15' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine huwa indikat għall-kura tal-iskizofrenja.

Olanzapine huwa effettiv biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni pożittiva fil-bidu tal-kura.

Olanzapine huwa indikat għall-kura ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li kellhom rispons b'olanzapine fl-episodju ta' manija tagħhom, olanzapine huwa indikat għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Skizofrenja: Id-doża tal-bidu rrakkomandata għal olanzapine hija 10 mg/kuljum.

Episodju ta' manija: Id-doża tal-bidu hija ta' 15 mg bħala doża waħda kuljum bħala monoterapija jew 10 mg kuljum f'terapija flimkien ma' xi sustanza oħra (ara sezzjoni 5.1).

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rrakkomandata tal-bidu hija 10 mg/kuljum. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun ikkurat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju gdid ta' manija, imħallat, jew ta' depressjoni, il-kura b'olanzapine għandha titkompla (bl-aħjar użu tad-doża skont il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu kkurati s-sintomi tal-burdati, kif indikat klinikament.

Waqt il-kura ta' skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, id-doża ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-bażi ta' l-istat kliniku ndividwali minn 5 mg sa 20 mg/kuljum. Żieda għal doża akbar mid-doża tal-bidu rrakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa.

Olanzapine tista' tingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta għax l-assorbiment ma jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta jitwaqqaf olanzapine.

Olanzapine Apotex pillola li tinhall fil-ħalq għandha titpoġġa fil-ħalq, fejn tinhall malajr fil-bżieq, biex b'hekk tkun tista' tinbela' faċilment. It-tneħħija tal-pillola li tinhall fil-ħalq b'mod intatt hi diffiċli. Billi l-pillola li tinhall fil-ħalq hi fragli, għandha tittiehed immedjatament malli tinfetah il-folja. Alternattivament, tista' tinhall go tazza mimlija ilma jew xi xarba ohra adattata (meraq tal-laring jew tuffieħ, ħalib jew kafe) immedjatament qabel ma tittiehed.

Olanzapine pillola li tinhall fil-ħalq hi bijoekwivalenti għal olanzapine pilloli miksija b'rita, b'rata u bi grad simili ta' assorbiment. Għandha l-istess dożaġġ u frekwenza ta' għoti bħal olanzapine pilloli miksija b'rita. Olanzapine pilloli li jinhallu fil-ħalq jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal olanzapine pilloli miksija b'rita.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Doża anqas fil-bidu (5 mg/kuljum) mhux indikata normalment imma għandha tiġi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 sena jew aktar meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża inizjali (5 mg/kuljum) għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża inizjali għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

Id-doża tal-bidu u l-medda tad-doži m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiżdied bit-tipjip. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku u jekk ikun hemm bżonn tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine (ara sezzjoni 4.5).

Meta hemm aktar minn fattur wieħed li jista' jirriżulta f'metaboliżmu aktar bil-mod (sess femminili, età ġerjatrika, individwu ma jpejpix), għandha tingħata kunsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Żieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

F'każijiet fejn inkrementi fid-doża ta' 2.5 mg huma kkunsidrati li huma meħtieġa, Olanzapine Apotex pilloli miksija b'rita għandhom jintużaw.

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taħt it-18-il sena peress li m'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' żieda fil-piż u tibdil fix-xaħmijiet u prolactin f'pazjenti adolesxenti milli fl-istudji ta' pazjenti adulti (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li għandhom ir-riskju ta' glawkoma tat-tip *narrow angle*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waqt kura bl-antipsikotiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet sa xi ftit gimġhat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi

fl-imġiba, minhabba żieda fil-mortalità u r-riskju ta' inċident ċerebro-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-placebo (li damu minn 6 sa 12-il ġimgħa), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbji fl-imġiba, kien hemm żieda ta' darbtejn aktar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti kkurati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-placebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza oġhla ta' l-imwiet ma kienitx assoċjata mad-doża ta' olanzapine (doża medja kuljum ta' 4.4 mg) jew it-tul ta' żmien tal-kura. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wieħed jibla', is-sedazzjoni (użu ta' kalmanti), il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż. pulmonite, bil-jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkomitanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oġhla f'dawk ikkurati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti kkurati bil-placebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE, eż. puplesija, attackki iskemiċi temporanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm żieda ta' 3 darbiet akbar ta' CVAE f'pazjenti kkurati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti kkurati bil-placebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). Il-pazjenti kollha kkurati b'olanzapine jew bi placebo u li kellhom avveniment ċerebro-vaskulari, kellhom fatturi ta' riskju li kienu jeżistu minn qabel. L-età ta' > 75 sena u d-demenzja tat-tip vaskulari jew imħallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' kura b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux irrakkomandat l-użu ta' olanzapine fil-kura tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-placebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-placebo fil-kura tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa effettiva tal-medicini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess medicini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b'2.5 mg/kuljum u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/kuljum ibbażat fuq il-ġudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti mediċinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew irrappurtati bħala NMS kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' olanzapine ukoll. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' NMS huma deni għoli, ebusija tal-muskoli, stat mentali alterat u evidenza ta' instabbiltà awtonomika (pressjoni tad-demm jew tal-polz irregolari, takikardija, għaraq eċċessiv, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-medicini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demm u/jew żvilupp jew dijabete tmur għall-aġar xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, giet irrappurtata żieda fil-piż tal-ġisem u din tista' tkun minhabba li jkun hemm tendenza li tiżdied fil-piż.

Skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna, huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demm jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'medicini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal tixrob ħafna, tagħmel ħafna pipi, tiekol iżjed mis-soltu u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-aġar. Il-piż għandu jiġi ċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xaħmijiet

f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara sezzjoni 4.8). Tibdil fil-livell tax-xahmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikament xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xahmijiet fid-demm u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xahmijiet. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għall-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiel il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 5 snin.

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet inċidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, wieħed għandu joqgħod attent meta jkun preskritt għall-pazjenti b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni tal-fwied

Elevazzjonijiet ta' l-enzimi aminotransferases tal-fwied, alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST) għal żmien qasir, li ma jurux sintomi, kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Wieħed għandu joqgħod attent u jiġu organizzati viżiti regolari mat-tabib f'pazjenti b'ALT u/jew AST elevati, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm qabel, assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'mediċini li jistu' jkunu tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjożi ta' l-epatite (inkluż il-mard tal-fwied epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tip imħallat), il-kura ta' olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropsja

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti b'numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofili għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi mediċini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropsja, f'pazjenti bi storja ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi mediċina, f'pazjenti bi tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, kura bir-raġġi jew kimoterapija, u f'pazjenti b'kundizzjonijiet b'numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsja kienet irrappurtata spiss meta olanzapine u valproate intużaw flimkien (ara sezzjoni 4.8).

Twaqqif tal-kura

B'mod rari ($\geq 0.01\%$ u $< 0.1\%$) ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skont Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] fi kwalunkwe hin wara l-valur bażiku f'pazjenti b'valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaċi meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, wieħed għandu joqgħod attent meta olanzapine jingħata ma' mediċini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu konġenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demm jew manjesju baxx fid-demm.

Tromboemboliżmu

B'mod mhux komuni ($\geq 0.1\%$ u $< 1\%$) giet irrappurtata assoċjazzjoni temporali bejn il-kura b'olanzapine u t-tromboemboliżmu fil-vini. Relazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' tromboemboliżmu fil-vini u l-kura b'olanzapine ma gietx stabbilita. Madankollu peress li pazjenti bi skizofrenija ħafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziżi għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE, eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u jittiehdu l-miżuri ta' prevenzjoni.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Minhabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS, wieħed għandu joqgħod attent meta dan jingħata flimkien ma' mediċini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minhabba li *in vitro* juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li kellhom xi darba aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' l-aċċessjonijiet. Kienu b'mod mhux komuni rrapportati aċċessjonijiet f'pazjenti meta kkurati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal aċċessjonijiet kienu rrapportati.

Diskinesija Tardiva

Fi studji komparattivi li damu sena jew anqas, olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza mnaqqsa ta' diskinesija b'riżultat tal-kura b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskinesija tardiva jiżdied b'espōizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskinesija tardiva f'pazjenti li qed jieħdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiždiedu biż-żmien kif ukoll joħorġu wara li titwaqqaf il-kura.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demem tkun meħuda perjodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għall-għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, għie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jieħdu olanzapine. F'studju retrospettiv ta' osservazzjoni fi grupp ta' pazjenti b'karatteristiċi simili, ir-riskju tal-possibbiltà ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti kkurati b'olanzapine kien madwar darbtejn ir-riskju f'pazjenti li ma kinux qed jużaw l-antipsikotiċi. Fl-istudju, ir-riskju ta' olanzapine kien simili għar-riskju minn antipsikotiċi atipici li kienu inklużi f'analizi ta' numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru fl-adulti biss.

Potenzjal ta' interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine huwa mmetabolizzat b'CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkagunaw jew jinibixxu din l-iżoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi attivat mit-tipjip u b'carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Għet osservata żieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-ġisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rrakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine jekk ikun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metaboliżmu ta' olanzapine. Iż-żieda medja f'olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Wieħed għandu jikkunsidra doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Wieħed għandu jikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk tinbeda xi kura b'inibitur ta' CYP1A2.

Bijodisponibilità mnaqqsa

Faħam attivat inaqas il-bijodisponibilità ta' olanzapine li tittieħed mill-ħalq b'50 sa 60% u għalhekk

għandu jittiehed għal ta' l-inqas sagħtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), doži b'wahdiet ta' antaċidi (aluminium, magnesium) jew cimetidine ma nstabux li jaffettwaw sinifikament il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza direttament jew indirettament l-effetti ta' l-agonisti ta' dopamine.

In vitro, olanzapine ma jinibixxi l-izoenzimi prinċipali CYP450 (eż. 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metaboliżmu tas-sustanzi attivi li ġejjin: anti-dipressant triċikliku (jirrapreżenta l-aktar il-passaġġ permezz ta' CYP2D6), warfarina (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) jew diazepam (CYP3A4 u 2C19).

Olanzapine ma wera ebda reazzjoni meta ttiehed flimkien ma' lithium jew biperiden.

Osservazzjoni terapewtika tal-livelli ta' valproate fil-plażma ma ndikax li tibdil fid-dożaġġ ta' valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jiehdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali.

Mhux irrakkomandat l-użu konkomitanti ta' olanzapine ma' prodotti mediċinali kontra l-Parkinson f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson u d-demenzja (ara sezzjoni 4.4).

L-Intervall QTc

Għandha tintuża l-kawtela jekk olanzapine qiegħed jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm ebda studji adegwati u kkontrollati sewwa f'nisa waqt it-tqala. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jgħarrfu lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu tqal jew jekk qed jippjanaw li jinqabdu tqal waqt il-kura b'olanzapine. Madankollu, minhabba li d-dejta fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm fuq il-fetu.

Trabi tat-twelid esposti għal antipsikotiċi (inkluż aripiprazole) matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi inkluż sintomi ekstrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-ġhoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-ħalib tas-sider. L-espożizzjoni (mg/kg) medja fit-trabi fl-istat fiss kienet stmata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux lit-tarbija jekk qed jiehdu olanzapine.

Fertilità

L-effetti fuq il-fertilità mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3 għal informazzjoni ta' qabel l-użu kliniku).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minhabba li olanzapine jista'

jikkawża sonnolenza u sturdament, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-użu ta' magni, inklużi l-karozzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (jidhru f'≥ 1% tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, zieda fil-piż, eosinofilja, livelli għolja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, zieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtopenija (ara sezzjoni 4.4), diskineżja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, zieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied u li huma mumentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, zieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni hafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari hafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
	Eosinofilja ¹⁰ Lewkopenija ¹⁰ Newtopenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹	
Disturbi fis-sistema immuni				
		Sensittività eċċessiva ¹¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
Zieda fil-piż ¹	Livelli għolja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli għolja ta' glucose ⁴ Livelli għolja ta' trigliċeridi ^{2,5} Glikosurja Zieda fl-aptit	Żvilupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjata ma' ketoaċidożi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuża				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskin eżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rappurtat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartirja Temtim ¹¹ Sindromu ta' saqajn irrikwieti ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluz l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inkluzi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epatite (inkluz mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja		Reazzjoni tal-mediċina b'eożinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				
	Artralġja ⁹		Rabdomijoliżi ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, żamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-mediċina neonatali (ara sezzjoni 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Ħruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Għeja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata żieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 47 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22%), $\geq 15\%$ kienet komuni (4.2%) u $\geq 25\%$ ma kinitx komuni (0.8%). Wara espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 48 ġimgha), il-pazjenti li żiedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienu komuni hafna (64.4%, 31.7% u 12.3% rispettivament).

² Iz-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliċeridi) kienu oghla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

³ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.17 mmol/l) li żdiedu għal għoljin

(≥ 6.2 mmol/l). Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.17 - < 6.2$ mmol/l) għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.56 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 7 mmol/l). Tibdil fil-livelli taz-zokkor waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) għal għoljin (≥ 7 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni hafna.

^{P6 P} Fi studji kliniċi, l-inċidenza tal-marda ta' Parkinson u distonja f'pazjenti kkurati b'olanzapine kienet numerikament oghla, imma statistikament mhux differenti b'mod sinifikattiv mill-plaċebo. Pazjenti kkurati b'olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatiżja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata ma' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif iddettaljat li fil-passat kien hemm disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax wiehed jikkonkludi li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

⁷ Ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligh u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

⁸ Fi studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgħa, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabzu l-oghla limitu tal-marġni normali f'madwar 30% tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod ġenerali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-oghla limitu tal-marġni normali.

⁹ Avveniment avvers identifikat minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹⁰ Kif evalwat minn valuri meħuda minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹¹ Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza ddeterminata bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹² Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza stmata fl-oghla limitu tan-95% intervall ta' kunfidenza bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

Espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 48 ġimgħa)

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tibdil avvers, klinikament sinifikanti fiż-żieda fil-piż, fil-glucose, fil-kolesterol totali/LDL/HDL jew trigliceridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demm naqset wara madwar 4-6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, kura b'olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza oghla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni hafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letarġija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet vizivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu spiss osservati.

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikożi dovuta għall-mediċina (agonist ta' dopamine) assoċjata mal-marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-alluċinazzjonijiet, kienu rrappurtati b'mod komuni hafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo.

Fi studju kliniku wiehed f'pazjenti b'manija bipolar, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza ta' newtopenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jistgħu jkunu livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irriżulta f'żieda fil-livelli ($> 10\%$) ta' roġħda, nixfa fil-halq, żieda fl-aptit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll spiss

rappurtat. Waqt kura b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, zieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem seħhet fi 17.4% tal-pazjenti waqt il-kura akuta (sa 6 ġimgħat). Kura b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju ieħor f'pazjenti b'mard bipolari kienet assoċjata ma' zieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem f'39.9% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fit-tfal u pazjenti adolexxenti taht it-18-il sena.

Għalkemm ma ma sarux studji kliniċi mfassla biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni minn studji fl-adolexxenti giet imqabbla ma' dik minn studji fl-adulti.

It-tabella li ġejja tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rappurtati bi frekwenza akbar f'pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) milli f'pazjenti adulti jew reazzjonijiet avversi li ġew identifikati biss waqt studji kliniċi ta' terminu qasir f'pazjenti adolexxenti. Zieda fil-piż klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$) tidher li hija aktar frekwentement fil-popolazzjoni ta' l-adolexxenti meta mqabbla ma' l-adulti li kellhom l-istess ammont ta' espożizzjoni għall-prodott. L-ammont ta' zieda fil-piż u l-proporzjon ta' pazjenti adolexxenti li kellhom zieda fil-piż klinikament sinifikanti kienu akbar b'espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perjodu qasir.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni ħafna:</i> Zieda fil-piż ¹³ , livelli elevati ta' trigliċeridi ¹⁴ , zieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol ¹⁵
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni ħafna:</i> Sedazzjoni (inklużi: ipersomnja, letargija, sedazzjoni (użu ta' kalmanti), sonnolenza).
Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Halq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni ħafna:</i> Zieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).
Investigazzjonijiet <i>Komuni ħafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, zieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ¹⁶ .

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 22 ġurnata), zieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem (kg) kienet komuni ħafna (40.6%), $\geq 15\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni (7.1%) u $\geq 25\%$ kienet komuni (2.5%). B'espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 24 ġimgħa), 89.4% ziedu $\geq 7\%$, 55.3% ziedu $\geq 15\%$ u 29.1% ziedu $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem.

¹⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.016 mmol/l) li ziedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

¹⁵ Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm minn normal fil-linja bażi (< 4.39 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni. Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 4.39 - < 5.17 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni ħafna.

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati livelli għoljin ta' prolactin fil-plażma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Sintomi komuni ħafna meta ittiehdet doża eċċessiva (inċidenza > 10%) jinkludu takikardija, aġitazzjoni/aggressività, diżartriġa, sintomi ekstrapiramidali varji, u telf tas-sensi li tvarja minn sedazzjoni sa koma.

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibbilment Sindromu Newrolettiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demm għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari (< 2% tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Gew irrappurtati każijiet fatali b'dożi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa' ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġjar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Rimettar sfurzat mhux irrakkomandat. Jistgħu jkunu indikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġjar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil tal-istonku, l-għoti ta' faħam attiv). L-għoti fl-istess ħin tal-faħam attiv wera li jnaqqas il-bijodisponibilità orali ta' olanzapine b'50% sa 60%.

Kura sintomatika u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skont il-qagħda klinika, inkluż il-kura għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimetici b'attività beta-agonista għax l-istimulazzjoni beta tista' taggrava l-pressjoni baxxa. Huwa neċessarju l-monitoraġġ kardjovaskulari biex tinduna b'taħbit irregolari tal-qalb li jista' jseħħ. Għandhom jitkomplew is-superviżjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, Kodiċi ATC: N05AH03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine huwa sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdati li juri profil farmakologiku ta' firxa wiesha ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi (K_i ; < 100 nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinergici M₁-M₅; α_1 adrenergici; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-annimali b'olanzapine indikaw antagoniżmu għal 5HT, dopamine, u dak kolinergiku, konsistenti mal-profil ta' rbit mar-riċettur. Olanzapine wera affinità akbar *in vitro* għar-riċetturi ta' serotonin 5-HT₂ milli ta' dopamine D₂ u attività *in vivo* akbar għal 5-HT₂ milli għal D₂. Studji elettrofizjoloġici wrew illi olanzapine b'mod selettiv naqqas l-istimulazzjoni tan-newroni dopaminergici mesolimbici (A10), waqt li kellu ftit effett fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni tal-muskoli. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'dożi anqas minn dawk li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effett mhux mixtieq fuq il-muskoli. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi oħra, olanzapine iżid ir-rispons għal test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa irbit ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wieħed (SPECT) f'pazjenti skizofrenici wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom irbit strijatali D₂ anqas milli f'pazjenti li rrispondew għal xi antipsikotiċi oħra jew għal risperidone, waqt li kienu komparabbli

għall-pazjenti li irrispondew għal clozapine.

Effikaċja klinika

Fi provi kkontrollati tnejn minn tnejn bil-plaċebo u tnejn minn tlieta bil-komparatur b'aktar minn 2,900 pazjenti skizofreniċi li kellhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, ta' sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofrenija, ta' manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbi relatati oħra li kien jinkludi 1,481 pazjent li kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' punteġġ ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skont l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġġ ta' l-atteġġament bejn il-bidu u fl-aħħar tal-kura wriet titjib statistikament sinifikanti ($p = 0.001$) favur olanzapine (-6.0) kontra haloperidol (-3.1).

F'pazjenti b'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mhallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-plaċebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis ta' sintomi ta' manija f'aktar minn 3 ġimgħat. Olanzapine wera wkoll riżultati effikaċji li jistgħu jiġu kumparati ma' haloperidol fit-termini tal-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni sintomatika minn manija u depressjoni F'6 u 12-il ġimgħa. Fi studju ta' terapija ta' pazjenti kkurati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat fi tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

Fi studju ta' 12-il xahar ta' prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'episodju ta' manija, li Ukienu diġà ikkontrollati U b'olanzapine, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine wera wkoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki godda ta' manija kif ukoll f'attakki godda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati U b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbagħad imqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew lithium wahdu. Olanzapine ma kienx statistikament inferjuri għal lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

Fi studju ta' 18-il xhar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mhallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdati (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għal lithium jew għal valproate wahdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skont il-kriterji (dijanjożi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolesxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/kuljum. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolesxenti žiedu aktar fil-piż b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' l-adulti. Il-grad ta' tibdil fil-kolesterol totali waqt is-sawm, kolesterol tat-tip LDL, trigliċeridi, u prolactin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolesxenti milli fl-adulti. M'hemmx dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Olanzapine pillola li tinhall fil-halq hi bijoekwivalenti għal olanzapine pilloli miksija, b'rata u bi grad simili ta' assorbiment. Olanzapine pilloli li jinhallu fil-halq jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal olanzapine pilloli miksija.

Assorbiment

Olanzapine huwa assorbit sew wara li jittiehed mill-halq, jilhaq l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-bijodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta' olanzapine kienet ta' madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine huwa fil-biċċa 'l kbira marbut mal-albumina u α_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine huwa mmetabolizzat fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jiċċirkola huwa 10-N-glukoronide, li ma jaqsaqx il-barriera bejn id-demm u l-moħħ. L-enżimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontribwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn deheru sinifikament anqas f'attività farmakologika *in vivo* milli fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakologika predominanti ġejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-halq, il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' olanzapine f'suġġetti b'saħħithom varjat fuq il-bażi tal-eż u sess.

F'anzjani b'saħħithom (65 u fuqhom) f'paragun ma' pazjenti mhux anzjani, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja twalet (51.8 paragon ma' 33.8 siegħa) u t-tneħħija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/siegħa). Il-varjabilità farmakokinetika osservata fl-anzjani hija fl-istess livell ta' dawk li mhux anzjani. F'44 pazjenti skizofrenici li għandhom > 65 sena, id-dosaġġ minn 5 sa 20 mg/kuljum ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F'pazjenti nisa f'paragun ma' rġiel il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet kemmxjejn itwal (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tneħħija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/siegħa). Madankollu, olanzapine (5-20 mg) wera profil ta' sigurtà kumparabbli f'pazjenti nisa (n=467) u f'pazjenti rġiel (n=869).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina < 10 ml/min) f'paragun ma' pazjenti b'saħħithom, ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni (37.7 kontra 32.4 siegħa) jew il-clearance (21.2 kontra 25.0 l/siegħa). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wieħed u ieħor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Indeboliment epatiku

Studju żgħir dwar l-effett ta' indeboliment fil-funzjoni tal-fwied f'6 suġġetti b'ċirrozi klinikament sinifikanti (Klassifikazzjoni Childs Pugh A (n=5) u B (n=1)) wera effett minimu fuq il-farmakokinetika ta' olanzapine (2.5 – 7.5 mg bħala doża waħda) mogħti b;mod orali: Suġġetti b'disfunzjoni epatika hafifa għal moderata kellhom zieda żgħira fit-tneħħija sistemika u half-time ta' eliminazzjoni aktar mghaġġla meta mqabbla ma' suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (n=3). Kien hemm aktar nies li jpejpu fost is-suġġetti b'ċirrozi (4/6; 67%) milli fost is-suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (0/3; 0%).

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet itwal (38.6 kontra 30.4 siegħa) u l-clearance inqas (18.6 kontra 27.7 l/siegħa).

Il-clearance ta' olanzapine mill-plażma huwa anqas f'pazjenti anzjani f'paragun ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragun ma' l-irġiel, u f'dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Madankollu, l-impatt ta' l-eż, is-sess, jew tat-tipjip fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

Fi studju ta' pazjenti Kawkasi, Ġappuniżi, u Ċiniżi, ma kien hemm ebda differenzi fil-parametri farmakokinetici fost it-tliet popolazzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena): Il-farmakokinetika ta' olanzapine fl-adolexxenti u fl-adulti hija simili. Fi studji kliniċi, il-medja ta' espożizzjoni għal olanzapine kienet bejn wiehded u ieħor ta' 27% oghla fl-adolexxenti. Id-differenzi demografiċi bejn l-adolexxenti u l-adulti jinkludu medja anqas ta' piż tal-ġisem u anqas adolexxenti kienu jpejpu. Fatturi bħal dawn x'aktarx li jikkontribwixxu għall-medja ta' espożizzjoni oghla osservata fl-adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-roenti kienu simili għas-sustanzi newrolettici qawwija: attività baxxa, koma, roġha, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żieda tal-piż. Id-dożi medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehded u ieħor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu dożi orali waħidhom sa 100 mg/kg u għexu. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni (użu ta' kalmanti), atassja, roġha, takikardja, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, dożi orali waħidhom sa 100 mg/kg irriżultaw fi prostrazzjoni u, f'dożi oghla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' dożi ripetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti prominenti kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u taqlib periferali ematoloġici. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'dożi għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru, u tibdiliet morfoloġici fl-epitilju tal-vagina u fis-sider.

Tossiċità ematoloġika

Effetti fuq il-parametri ematoloġici nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-ġrieden u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabt l-ebda prova ta' ċitotossiċità tal-mudullun. Newtropenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb ikkurati bi 8 jew 10 mg/kg/kuljum (espożizzjoni totali ta' olanzapine [erja taħt il-kurva] hija 12 sa 15-il darba aktar minn dik ta' raġel mogħti doża ta' 12 mg). Fi klieb fejn l-għadd taċ-ċelluli tad-demem huwa anqas minn normal, ma kien hemm ebda effetti avversi fuq ċelloli progenituri u ċelloli proliferanti tal-mudullun.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellu ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-ħila ta' tghammir tal-firien ta' sess maskili. L-ċikli estruwi kienu affettwati b'dożi ta' 1.1 mg/kg (3 darbiet id-doża massima fil-bniedem) u l-parametri tar-riproduzzjoni kienu influwenzati fil-firien mogħtija 3 mg/kg (9 darbiet id-doża massima fil-bniedem). Fil-frieħ tal-firien mogħtija olanzapine, kienu osservati dewmien fl-iżvilupp tal-fetu u tnaqqis għal xi żmien fl-attività tal-frieħ.

Mutaġeniċità

Olanzapine ma ikkawżatx mutaġeniċità jew klastoġeniċità f'firxa shihata' testijiet standard, li nkludew testijiet ta' mutazzjoni tal-mikrobi kif ukoll testijiet fuq il-mammiferi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Ibbażat fuq riżultati ta' studji fuq il-ġrieden u l-firien, il-konkluzjoni kienet li olanzapine mhuwiex kanċeroġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose

Carmellose calcium
Sucralose
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

6.2 Inkompatabilitajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Strixxi bil-folji tal-aluminju/aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 28 pillola li jinħallu fil-ħalq f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/635/012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10.06.2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Apotex 20 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 20 mg ta' olanzapine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall fil-ħalq

Pilloli sofor, tondi, ċatti, b'tarf radjali, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OL' fuq '20' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine huwa indikat għall-kura tal-iskizofrenja.

Olanzapine huwa effettiv biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni pożittiva fil-bidu tal-kura.

Olanzapine huwa indikat għall-kura ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li kellhom rispons b'olanzapine fl-episodju ta' manija tagħhom, olanzapine huwa indikat għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Skizofrenja: Id-doża tal-bidu rrakkomandata għal olanzapine hija 10 mg/kuljum.

Episodju ta' manija: Id-doża tal-bidu hija ta' 15 mg bħala doża waħda kuljum bħala monoterapija jew 10 mg kuljum f'terapija flimkien ma' xi sustanza oħra (ara sezzjoni 5.1).

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rrakkomandata tal-bidu hija 10 mg/kuljum. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun ikkurat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju għdid ta' manija, imħallat, jew ta' depressjoni, il-kura b'olanzapine għandha titkompla (bl-aħjar użu tad-doża skont il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu kkurati s-sintomi tal-burdati, kif indikat klinikament.

Waqt il-kura ta' skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, id-doża ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-bażi ta' l-istat kliniku ndividwali minn 5 mg sa 20 mg/kuljum. Żieda għal doża akbar mid-doża tal-bidu rrakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa.

Olanzapine tista' tingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta għax l-assorbiment ma jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta jitwaqqaf olanzapine.

Olanzapine Apotex pillola li tinhall fil-ħalq għandha titpoġġa fil-ħalq, fejn tinhall malajr fil-bżieq, biex b'hekk tkun tista' tinbela' faċilment. It-tneħħija tal-pillola li tinhall fil-ħalq b'mod intatt hi diffiċli. Billi l-pillola li tinhall fil-ħalq hi fragli, għandha tittiehed immedjatament malli tinfetah il-folja. Alternattivament, tista' tinhall go tazza mimlija ilma jew xi xarba ohra adattata (meraq tal-laring jew tuffieħ, ħalib jew kafe) immedjatament qabel ma tittiehed.

Olanzapine pillola li tinhall fil-ħalq hi bijoekwivalenti għal olanzapine pilloli miksija b'rita, b'rata u bi grad simili ta' assorbiment. Għandha l-istess dożaġġ u frekwenza ta' għoti bħal olanzapine pilloli miksija b'rita. Olanzapine pilloli li jinhallu fil-ħalq jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal olanzapine pilloli miksija b'rita.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Doża anqas fil-bidu (5 mg/kuljum) mhux indikata normalment imma għandha tiġi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 sena jew aktar meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża inizjali (5 mg/kuljum) għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża inizjali għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

Id-doża tal-bidu u l-medda tad-doži m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal dawk li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu. Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiżdied bit-tipjip. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku u jekk ikun hemm bżonn tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine (ara sezzjoni 4.5).

Meta hemm aktar minn fattur wieħed li jista' jirriżulta f'metaboliżmu aktar bil-mod (sess femminili, età ġerjatrika, individwu ma jpejpix), għandha tingħata kunsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Żieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

F'każijiet fejn inkrementi fid-doża ta' 2.5 mg huma kkunsidrati li huma meħtieġa, Olanzapine Apotex pilloli miksija b'rita għandhom jintużaw.

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taħt it-18-il sena peress li m'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' żieda fil-piż u tibdil fix-xaħmijiet u prolactin f'pazjenti adolesxenti milli fl-istudji ta' pazjenti adulti (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li għandhom ir-riskju ta' glawkoma tat-tip *narrow angle*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waqt kura bl-antipsikotiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet sa xi ftit gimghat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fl-imġiba

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi

fl-imġiba, minhabba żieda fil-mortalità u r-riskju ta' inċident ċerebro-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il ġimgħa), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbji fl-imġiba, kien hemm żieda ta' darbtejn aktar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti kkurati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza oġhla ta' l-imwiet ma kienitx assoċjata mad-doża ta' olanzapine (doża medja kuljum ta' 4.4 mg) jew it-tul ta' żmien tal-kura. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wieħed jibla', is-sedazzjoni (użu ta' kalmanti), il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż. pulmonite, bil-jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkomitanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oġhla f'dawk ikkurati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE, eż. puplesija, attakk iskemici temporanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm żieda ta' 3 darbjet akbar ta' CVAE f'pazjenti kkurati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). Il-pazjenti kollha kkurati b'olanzapine jew bi plaċebo u li kellhom avveniment ċerebro-vaskulari, kellhom fatturi ta' riskju li kienu jeżistu minn qabel. L-età ta' > 75 sena u d-demenzja tat-tip vaskulari jew imħallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' kura b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux irrakkomandat l-użu ta' olanzapine fil-kura tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-plaċebo fil-kura tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizzjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa effettiva tal-medicini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess medicini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b'2.5 mg/kuljum u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/kuljum ibbażat fuq il-ġudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti mediċinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew irrappurtati bħala NMS kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' olanzapine ukoll. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' NMS huma deni għoli, ebusija tal-muskoli, stat mentali alterat u evidenza ta' instabbiltà awtonomika (pressjoni tad-demm jew tal-polz irregolari, takikardija, għaraq eċċessiv, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-medicini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demm u/jew żvilupp jew dijabete tmur għall-aġar xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, giet irrappurtata żieda fil-piż tal-ġisem u din tista' tkun minhabba li jkun hemm tendenza li tiżdied fil-piż.

Skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna, huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demm jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'medicini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal tixrob ħafna, tagħmel ħafna pipi, tiekol iżjed mis-soltu u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-aġar. Il-piż għandu jiġi ċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xaħmijiet

f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara sezzjoni 4.8). Tibdil fil-livell tax-xahmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikament xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xahmijiet fid-demm u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xahmijiet. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Apotex, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għall-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiel il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 5 snin.

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet inċidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, wieħed għandu joqgħod attent meta jkun preskritt għall-pazjenti b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni tal-fwied

Elevazzjonijiet ta' l-enzimi aminotransferases tal-fwied, alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST) għal żmien qasir, li ma jurux sintomi, kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Wieħed għandu joqgħod attent u jiġu organizzati viżiti regolari mat-tabib f'pazjenti b'ALT u/jew AST elevati, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm qabel, assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'mediċini li jistu' jkunu tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjożi ta' l-epatite (inkluż il-mard tal-fwied epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tip imħallat), il-kura ta' olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropsja

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti b'numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofili għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi mediċini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropsja, f'pazjenti bi storja ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi mediċina, f'pazjenti bi tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, kura bir-raġġi jew kimoterapija, u f'pazjenti b'kundizzjonijiet b'numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsja kienet irrappurtata spiss meta olanzapine u valproate intużaw flimkien (ara sezzjoni 4.8).

Twaqqif tal-kura

B'mod rari ($\geq 0.01\%$ u $< 0.1\%$) ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skont Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] fi kwalunkwe hin wara l-valur bażiku f'pazjenti b'valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaċi meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, wieħed għandu joqgħod attent meta olanzapine jingħata ma' mediċini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu konġenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demm jew manjesju baxx fid-demm.

Tromboemboliżmu

B'mod mhux komuni ($\geq 0.1\%$ u $< 1\%$) giet irrappurtata assoċjazzjoni temporali bejn il-kura b'olanzapine u t-tromboemboliżmu fil-vini. Relazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' tromboemboliżmu fil-vini u l-kura b'olanzapine ma gietx stabbilita. Madankollu peress li pazjenti bi skizofrenija ħafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziżi għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE, eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u jittiehdu l-miżuri ta' prevenzjoni.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Minhabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS, wieħed għandu joqgħod attent meta dan jingħata flimkien ma' mediċini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minhabba li *in vitro* juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li kellhom xi darba aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' l-aċċessjonijiet. Kienu b'mod mhux komuni rrapportati aċċessjonijiet f'pazjenti meta kkurati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal aċċessjonijiet kienu rrapportati.

Diskinesija Tardiva

Fi studji komparattivi li damu sena jew anqas, olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza mnaqqsa ta' diskinesija b'riżultat tal-kura b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskinesija tardiva jiżdied b'espōizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskinesija tardiva f'pazjenti li qed jieħdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiždiedu biż-żmien kif ukoll joħorġu wara li titwaqqaf il-kura.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demem tkun meħuda perjodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għall-għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, gie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jieħdu olanzapine. F'studju retrospettiv ta' osservazzjoni fi grupp ta' pazjenti b'karatteristiċi simili, ir-riskju tal-possibbiltà ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti kkurati b'olanzapine kien madwar darbtejn ir-riskju f'pazjenti li ma kinux qed jużaw l-antipsikotiċi. Fl-istudju, ir-riskju ta' olanzapine kien simili għar-riskju minn antipsikotiċi atipici li kienu inklużi f'analizi ta' numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru fl-adulti biss.

Potenzjal ta' interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine huwa mmetabolizzat b'CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkagunaw jew jinibixxu din l-iżoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi attivat mit-tipjip u b'carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Giet osservata żieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-ġisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rrakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' olanzapine jekk ikun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metaboliżmu ta' olanzapine. Iż-żieda medja f'olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Wieħed għandu jikkunsidra doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Wieħed għandu jikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk tinbeda xi kura b'inibitur ta' CYP1A2.

Bijodisponibilità mnaqqsa

Faħam attivat inaqas il-bijodisponibilità ta' olanzapine li tittieħed mill-ħalq b'50 sa 60% u għalhekk

għandu jittiehed għal ta' l-inqas sagħtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), doži b'wahdiet ta' antaċidi (aluminium, magnesium) jew cimetidine ma nstabux li jaffettwaw sinifikament il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza direttament jew indirettament l-effetti ta' l-agonisti ta' dopamine.

In vitro, olanzapine ma jinibixxi l-izoenzimi prinċipali CYP450 (eż. 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metaboliżmu tas-sustanzi attivi li ġejjin: anti-dipressant triċikliku (jirrapreżenta l-aktar il-passaġġ permezz ta' CYP2D6), warfarina (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) jew diazepam (CYP3A4 u 2C19).

Olanzapine ma wera ebda reazzjoni meta ttiehed flimkien ma' lithium jew biperiden.

Osservazzjoni terapewtika tal-livelli ta' valproate fil-plażma ma ndikax li tibdil fid-dożaġġ ta' valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jieħdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali.

Mhux irrakkomandat l-użu konkomitanti ta' olanzapine ma' prodotti mediċinali kontra l-Parkinson f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson u d-demenzja (ara sezzjoni 4.4).

L-Intervall QTc

Għandha tintuża l-kawtela jekk olanzapine qiegħed jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm ebda studji adegwati u kkontrollati sewwa f'nisa waqt it-tqala. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jgħarrfu lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu tqal jew jekk qed jippjanaw li jinqabdu tqal waqt il-kura b'olanzapine. Madankollu, minhabba li d-dejta fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm fuq il-fetu.

Trabi tat-twelid esposti għal antipsikotiċi (inkluż aripiprazole) matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi inkluż sintomi ekstrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-ġhoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-ħalib tas-sider. L-espożizzjoni (mg/kg) medja fit-trabi fl-istat fiss kienet stmata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux lit-tarbija jekk qed jieħdu olanzapine.

Fertilità

L-effetti fuq il-fertilità mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3 għal informazzjoni ta' qabel l-użu kliniku).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minhabba li olanzapine jista'

jikkawża sonnolenza u sturdament, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-użu ta' magni, inklużi l-karozzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (jidhru f'≥ 1% tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, žieda fil-piż, eosinofilja, livelli għolja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, žieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtopenija (ara sezzjoni 4.4), diskinezja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, žieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied u li huma mumentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn daww inqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni hafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari hafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
	Eosinofilja ¹⁰ Lewkopenija ¹⁰ Newtopenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹	
Disturbi fis-sistema immuni				
		Sensittività eċċessiva ¹¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
Žieda fil-piż ¹	Livelli għolja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli għolja ta' glucose ⁴ Livelli għolja ta' trigliċeridi ^{2,5} Glikosurja Žieda fl-aptit	Žvilupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjata ma' ketoaċidożi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuża				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskin eżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rappurtat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartirja Temtim ¹¹ Sindromu ta' saqajn irrikwieti ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluz l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inkluzi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epatite (inkluz mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja		Reazzjoni tal-mediċina b'eożinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				
	Artralġja ⁹		Rabdomijoliżi ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, żamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-mediċina neonatali (ara sezzjoni 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Ħruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Għeja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata żieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 47 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22%), $\geq 15\%$ kienet komuni (4.2%) u $\geq 25\%$ ma kinitx komuni (0.8%). Wara espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 48 ġimgħa), il-pazjenti li żiedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienu komuni hafna (64.4%, 31.7% u 12.3% rispettivament).

² Iz-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliċeridi) kienu oġhla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

³ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.17 mmol/l) li żdiedu għal għoljin

(≥ 6.2 mmol/l). Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.17 - < 6.2$ mmol/l) għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.56 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 7 mmol/l). Tibdil fil-livelli taz-zokkor waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) għal għoljin (≥ 7 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni hafna.

^{P6 P} Fi studji kliniċi, l-inċidenza tal-marda ta' Parkinson u distonja f'pazjenti kkurati b'olanzapine kienet numerikament oghla, imma statistikament mhux differenti b'mod sinifikattiv mill-plaċebo. Pazjenti kkurati b'olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatiżja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata ma' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif iddettaljat li fil-passat kien hemm disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax wiehed jikkonkludi li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

⁷ Ġew irrappurtati sintomi akuti bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligh u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

⁸ Fi studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgħa, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabzu l-oghla limitu tal-marġni normali f'madwar 30% tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod ġenerali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-oghla limitu tal-marġni normali.

⁹ Avveniment avvers identifikat minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹⁰ Kif evalwat minn valuri meħuda minn provi kliniċi fid-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹¹ Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza ddeterminata bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

¹² Avveniment avvers identifikat minn rappurtagġ spontanju wara li l-prodott tqiegħed fis-suq bil-frekwenza stmata fl-oghla limitu tan-95% intervall ta' kunfidenza bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

Espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 48 ġimgħa)

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tibdil avvers, klinikament sinifikanti fiż-żieda fil-piż, fil-glucose, fil-kolesterol totali/LDL/HDL jew trigliceridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demm naqset wara madwar 4-6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, kura b'olanzapine kienet assoċjata ma' inċidenza oghla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni hafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letarġija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet vizivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu spiss osservati.

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikożi dovuta għall-mediċina (agonist ta' dopamine) assoċjata mal-marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-alluċinazzjonijiet, kienu rrappurtati b'mod komuni hafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo.

Fi studju kliniku wiehed f'pazjenti b'manija bipolar, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza ta' newtopenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jistgħu jkunu livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irriżulta f'żieda fil-livelli ($> 10\%$) ta' roġħda, nixfa fil-halq, żieda fl-aftit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll spiss

rappurtat. Waqt kura b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, zieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja baži tal-piż tal-gisem sehhet fi 17.4% tal-pazjenti waqt il-kura akuta (sa 6 ġimgħat). Kura b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju ieħor f'pazjenti b'mard bipolari kienet assoċjata ma' zieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja baži tal-piż tal-gisem f'39.9% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fit-tfal u pazjenti adolexxenti taht it-18-il sena.

Għalkemm ma ma sarux studji kliniċi mfassla biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni minn studji fl-adolexxenti giet imqabbla ma' dik minn studji fl-adulti.

It-tabella li ġejja tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rappurtati bi frekwenza akbar f'pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) milli f'pazjenti adulti jew reazzjonijiet avversi li ġew identifikati biss waqt studji kliniċi ta' terminu qasir f'pazjenti adolexxenti. Zieda fil-piż klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$) tidher li hija aktar frekwentement fil-popolazzjoni ta' l-adolexxenti meta mqabbla ma' l-adulti li kellhom l-istess ammont ta' espożizzjoni għall-prodott. L-ammont ta' zieda fil-piż u l-proporzjon ta' pazjenti adolexxenti li kellhom zieda fil-piż klinikament sinifikanti kienu akbar b'espożizzjoni għal perjodu twil ta' żmien (mill-inqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perjodu qasir.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni ħafna:</i> Zieda fil-piż ¹³ , livelli elevati ta' trigliċeridi ¹⁴ , zieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol ¹⁵
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni ħafna:</i> Sedazzjoni (inklużi: ipersomnja, letargija, sedazzjoni (użu ta' kalmanti), sonnolenza).
Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Halq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni ħafna:</i> Zieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).
Investigazzjonijiet <i>Komuni ħafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, zieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ¹⁶ .

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 22 ġurnata), zieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja baži tal-piż tal-gisem (kg) kienet komuni ħafna (40.6%), $\geq 15\%$ mil-linja baži tal-piż tal-gisem kienet komuni (7.1%) u $\geq 25\%$ kienet komuni (2.5%). B'espożizzjoni fit-tul (mill-inqas 24 ġimgħa), 89.4% ziedu $\geq 7\%$, 55.3% ziedu $\geq 15\%$ u 29.1% ziedu $\geq 25\%$ mil-linja baži tal-piż tal-gisem.

¹⁴ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja baži (< 1.016 mmol/l) li ziedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja baži (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

¹⁵ Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm minn normal fil-linja baži (< 4.39 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni. Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja baži (≥ 4.39 - < 5.17 mmol/l) għal għoljin (≥ 5.17 mmol/l) kienu komuni ħafna.

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati livelli għoljin ta' prolactin fil-plażma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Sintomi komuni ħafna meta ittiehdet doża eċċessiva (inċidenza > 10%) jinkludu takikardija, aġitazzjoni/aggressività, diżartriġa, sintomi ekstrapiramidali varji, u telf tas-sensi li tvarja minn sedazzjoni sa koma.

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibbilment Sindromu Newrolettiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demm għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari (< 2% tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Gew irrappurtati każijiet fatali b'doži akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa' ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġjar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Rimettar sfurzat mhux irrakkomandat. Jistgħu jkunu indikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġjar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil tal-istonku, l-għoti ta' faħam attiv). L-għoti fl-istess ħin tal-faħam attivat wera li jnaqqas il-bijodisponibilità orali ta' olanzapine b'50% sa 60%.

Kura sintomatika u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skont il-qagħda klinika, inkluż il-kura għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimetici b'attività beta-agonista għax l-istimulazzjoni beta tista' taggrava l-pressjoni baxxa. Huwa neċessarju l-monitoraġġ kardjovaskulari biex tinduna b'taħbit irregolari tal-qalb li jista' jseħħ. Għandhom jitkomplew is-superviżjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, Kodiċi ATC: N05AH03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine huwa sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdati li juri profil farmakologiku ta' firxa wiesha ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi (K_i ; < 100 nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinergici M₁-M₅; α_1 adrenergici; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-annimali b'olanzapine indikaw antagoniżmu għal 5HT, dopamine, u dak kolinergiku, konsistenti mal-profil ta' rbit mar-riċettur. Olanzapine wera affinità akbar *in vitro* għar-riċetturi ta' serotonin 5-HT₂ milli ta' dopamine D₂ u attività *in vivo* akbar għal 5-HT₂ milli għal D₂. Studji elettrofizjoloġici wrew illi olanzapine b'mod selettiv naqqas l-istimulazzjoni tan-newroni dopaminergici mesolimbici (A10), waqt li kellu ftit effett fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni tal-muskoli. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'doži anqas minn dawh li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effett mhux mixtieq fuq il-muskoli. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi oħra, olanzapine iżid ir-rispons għal test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa irbit ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wieħed (SPECT) f'pazjenti skizofrenici wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom irbit strijatali D₂ anqas milli f'pazjenti li rrispondew għal xi antipsikotiċi oħra jew għal risperidone, waqt li kienu komparabbli

għall-pazjenti li irrispondew għal clozapine.

Effikaċja klinika

Fi provi kkontrollati tnejn minn tnejn bil-placebo u tnejn minn tlieta bil-komparatur b'aktar minn 2,900 pazjenti skizofreniċi li kellhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, ta' sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofrenija, ta' manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbi relatati oħra li kien jinkludi 1,481 pazjent li kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' punteġġ ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skont l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġġ ta' l-atteġġament bejn il-bidu u fl-aħħar tal-kura wriet titjib statistikament sinifikanti ($p = 0.001$) favur olanzapine (-6.0) kontra haloperidol (-3.1).

F'pazjenti b'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mhallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-placebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis ta' sintomi ta' manija f'aktar minn 3 ġimgħat. Olanzapine wera wkoll riżultati effikaċji li jistgħu jiġu kumparati ma' haloperidol fit-termini tal-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni sintomatika minn manija u depressjoni F'6 u 12-il ġimgħa. Fi studju ta' terapija ta' pazjenti kkurati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat fi tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

Fi studju ta' 12-il xahar ta' prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'episodju ta' manija, li Ukienu diġà ikkontrollati U b'olanzapine, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-placebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-placebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine wera wkoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-placebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki ġodda ta' manija kif ukoll f'attakki ġodda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati U b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbagħad imqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew lithium wahdu. Olanzapine ma kienx statistikament inferjuri għal lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

Fi studju ta' 18-il xhar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mhallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdati (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għal lithium jew għal valproate wahdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skont il-kriterji (dijanjożi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolesxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/kuljum. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolesxenti żiedu aktar fil-piż b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' l-adulti. Il-grad ta' tibdil fil-kolesterol totali waqt is-sawm, kolesterol tat-tip LDL, trigliċeridi, u prolactin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolesxenti milli fl-adulti. M'hemmx dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Olanzapine pillola li tinhall fil-halq hi bijoekwivalenti għal olanzapine pilloli miksija, b'rata u bi grad simili ta' assorbiment. Olanzapine pilloli li jinhallu fil-halq jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal olanzapine pilloli miksija.

Assorbiment

Olanzapine huwa assorbit sew wara li jittiehed mill-halq, jilhaq l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-bijodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta' olanzapine kienet ta' madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine huwa fil-biċċa 'l kbira marbut mal-albumina u α_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine huwa mmetabolizzat fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jiċċirkola huwa 10-N-glukoronide, li ma jaqsaqx il-barriera bejn id-demmi u l-moħħ. L-enżimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontribwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn deheru sinifikament anqas l'attività farmakologika *in vivo* milli fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakologika predominanti għejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-halq, il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' olanzapine f'suġġetti b'saħħithom varjat fuq il-bażi tal-eżerċizzju u sess.

F'anzjani b'saħħithom (65 u fuqhom) f'paragun ma' pazjenti mhux anzjani, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja twalet (51.8 paragon ma' 33.8 siegħa) u t-tneħħija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/siegħa). Il-varjabilità farmakokinetika osservata fl-anzjani hija fl-istess livell ta' dawki li mhux anzjani. F'44 pazjenti skizofrenici li għandhom > 65 sena, id-dosaġġ minn 5 sa 20 mg/kuljum ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F'pazjenti nisa f'paragun ma' rġiel il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet kemmxjejn itwal (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tneħħija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/siegħa). Madankollu, olanzapine (5-20 mg) wera profil ta' sigurtà kumparabbli f'pazjenti nisa (n=467) u f'pazjenti rġiel (n=869).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina < 10 ml/min) f'paragun ma' pazjenti b'saħħithom, ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni (37.7 kontra 32.4 siegħa) jew il-clearance (21.2 kontra 25.0 l/siegħa). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wieħed u ieħor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Indeboliment epatiku

Studju żgħir dwar l-effett ta' indeboliment fil-funzjoni tal-fwied f'6 suġġetti b'ċirrozi klinikament sinifikanti (Klassifikazzjoni Childs Pugh A (n=5) u B (n=1)) wera effett minimu fuq il-farmakokinetika ta' olanzapine (2.5 – 7.5 mg bħala doża waħda) mogħti b'mod orali. Suġġetti b'disfunzjoni epatika hafifa għal moderata kellhom żieda żgħira fit-tneħħija sistemika u half-time ta' eliminazzjoni aktar mghaġġla meta mqabbla ma' suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (n=3). Kien hemm aktar nies li jpejpu fost is-suġġetti b'ċirrozi (4/6; 67%) milli fost is-suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (0/3; 0%).

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragun ma' dawki li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kienet itwal (38.6 kontra 30.4 siegħa) u l-clearance inqas (18.6 kontra 27.7 l/siegħa).

Il-clearance ta' olanzapine mill-plażma huwa anqas f'pazjenti anzjani f'paragun ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragun ma' l-irġiel, u f'dawki li ma jpejpu f'paragun ma' dawki li jpejpu. Madankollu, l-impatt ta' l-eżerċizzju, is-sess, jew tat-tipjip fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

Fi studju ta' pazjenti Kawkasi, Ġappuniżi, u Ċiniżi, ma kien hemm ebda differenzi fil-parametri farmakokinetici fost it-tliet popolazzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena): Il-farmakokinetika ta' olanzapine fl-adolexxenti u fl-adulti hija simili. Fi studji kliniċi, il-medja ta' espożizzjoni għal olanzapine kienet bejn wiehded u ieħor ta' 27% oghla fl-adolexxenti. Id-differenzi demografiċi bejn l-adolexxenti u l-adulti jinkludu medja anqas ta' piż tal-ġisem u anqas adolexxenti kienu jpejpu. Fatturi bħal dawn x'aktarx li jikkontribwixxu għall-medja ta' espożizzjoni oghla osservata fl-adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rođenti kienu simili għas-sustanzi newrolettici qawwija: attività baxxa, koma, roġħda, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żieda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehded u ieħor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali waħidhom sa 100 mg/kg u għexu. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni (użu ta' kalmanti), atassja, roġħda, takikardja, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, doži orali waħidhom sa 100 mg/kg irriżultaw fi prostrazzjoni u, f'doži oghla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' doži ripetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti prominenti kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u taqlib periferali ematologiċi. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'doži għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru, u tibdiliet morfologiċi fl-epitilju tal-vagina u fis-sider.

Tossiċità ematologiċa

Effetti fuq il-parametri ematologiċi nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-ġrieden u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabt l-ebda prova ta' ċitotossiċità tal-mudullun. Newtropenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb ikkurati bi 8 jew 10 mg/kg/kuljum (espożizzjoni totali ta' olanzapine [erja taħt il-kurva] hija 12 sa 15-il darba aktar minn dik ta' raġel mogħti doża ta' 12 mg). Fi klieb fejn l-għadd taċ-ċelluli tad-demem huwa anqas minn normal, ma kien hemm ebda effetti avversi fuq ċelloli progenituri u ċelloli proliferanti tal-mudullun.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellu ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-ħila ta' tghammir tal-firien ta' sess maskili. L-ċikli estruwi kienu affettwati b'doži ta' 1.1 mg/kg (3 darbiet id-doża massima fil-bniedem) u l-parametri tar-riproduzzjoni kienu influwenzati fil-firien mogħtija 3 mg/kg (9 darbiet id-doża massima fil-bniedem). Fil-frieħ tal-firien mogħtija olanzapine, kienu osservati dewmien fl-iżvilupp tal-fetu u tnaqqis għal xi żmien fl-attività tal-frieħ.

Mutaġeniċità

Olanzapine ma ikkawżatx mutaġeniċità jew klastoġeniċità f'firxa shihata' testijiet standard, li nkludew testijiet ta' mutazzjoni tal-mikrobi kif ukoll testijiet fuq il-mammiferi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Ibbażat fuq riżultati ta' studji fuq il-ġrieden u l-firien, il-konkluzjoni kienet li olanzapine mhuwiex kanċeroġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose

Carmellose calcium
Sucralose
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Strixxi bil-folji tal-aluminju/aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 28 u 56 pillola li jinħallu fil-ħalq f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/635/013-014

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10.06.2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

APL Swift Services (Malta) Ltd.
HF26 Hal Far Industrial Estate,
Hal Far, Birzebbugia,
BBG 3000, Malta.

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora
Il-Portugall

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Apotex 2.5 mg pilloli miksija b'rita
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 2.5mg olanzapine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/10/635/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Apotex 2.5 mg pillola miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT PAKKETT BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Apotex 2.5 mg pilloli miksija b'rita

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TAL-KARTUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Olanzapine Apotex 5 mg pilloli miksija b'rita
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 5 mg ta' olanzapine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX**

UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Apotex 5 mg pillola miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT PAKKETT BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Apotex 5 mg pilloli miksija b'rita

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TAL-KARTUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Olanzapine Apotex 7.5 mg pilloli miksija b'rita
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 7.5 mg ta' olanzapine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM**

BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/635/004-005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Apotex 7.5 mg pillola miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SNNN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT PAKKETT BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Apotex 7.5 mg pilloli miksija b'rita

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TAL-KARTUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Olanzapine Apotex 10 mg pilloli miksija b'rita
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 10 mg ta' olanzapine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX**

UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
wL-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Apotex 10 mg pillola miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SNNN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT PAKKETT BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Apotex 10 mg pilloli miksija b'rita

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TAL-KARTUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Olanzapine Apotex 5 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 5 mg ta' olanzapine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola li jinħallu fil-ħalq
56 pillola li jinħallu fil-ħalq
98 pillola li jinħallu fil-ħalq

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Poġġi l-pillola go ħalqek. Din ser tinħall malajr fil-bżieq u tkun tista' tinbela'.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Apotex 5 mg pillola li tinhall fil-halq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT PAKKETT BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Apotex 5 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TAL-KARTUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Olanzapine Apotex 10 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 10 mg ta' olanzapine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola li jinħallu fil-ħalq
56 pillola li jinħallu fil-ħalq
98 pillola li jinħallu fil-ħalq

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Poġġi l-pillola go ħalqek. Din ser tinħall malajr fil-bżieq u tkun tista' tinbela'.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Apotex 10 mg pillola li tinhall fil-ħalq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT PAKKETT BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Apotex 10 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Apotex 15 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 15 mg ta' olanzapine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola li jinħallu fil-ħalq

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Poġġi l-pillola ġo ħalqek. Din ser tinħall malajr fil-bżieq u tkun tista' tinbela'.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/10/635/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Apotex 15 mg pillola li tinħall fil-ħalq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT PAKKETT BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Apotex 15 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Apotex 20 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 20 mg ta' olanzapine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola li jinħallu fil-ħalq
56 pillola li jinħallu fil-ħalq

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Poġġi l-pillola go ħalqek. Din ser tinħall malajr fil-bżieq u tkun tista' tinbela'.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/10/635/013-014

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Apotex 20 mg pillola li tinħall fil-ħalq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT PAKKETT BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Apotex 20 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Apotex Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Olanzapine Apotex 2.5 mg pilloli miksija b'rita
Olanzapine Apotex 5 mg pilloli miksija b'rita
Olanzapine Apotex 7.5 mg pilloli miksija b'rita
Olanzapine Apotex 10 mg pilloli miksija b'rita
Olanzapine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Olanzapine Apotex u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Olanzapine Apotex
3. Kif għandek tiehu Olanzapine Apotex
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Olanzapine Apotex
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Olanzapine Apotex u għalxiex jintuża

Olanzapine Apotex fih is-sustanza attiva olanzapine. Olanzapine Apotex huwa fil-grupp ta' medicini msejja antipsikotiċi u jintuża fil-kura ta' dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin:

- Skizofrenija, biex tiġi kkurata marda b'sintomi bħal li tisma', li tara jew li thoss affarijiet li mhux qegħdin hemm, twemmin żbaljat, suspetti mhux tas-soltu, u li tingħalaq fik innifsek. Nies b'din il-marda jistgħu wkoll iħossuhom imdejjejn, anzjużi jew taħt tensjoni.
- Episodji ta' manija moderati għal severi, kondizzjoni b'sintomi ta' eċċitament jew ewforija.

Olanzapine Apotex intwera li jippreveni li dawn is-sintomi jerġgħu jseħħu f'pazjenti b'disturbi bipolari, fejn l-episodju ta' manija jkun irrisponda għall-kura b'olanzapine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Olanzapine Apotex

Tiehu Olanzapine Apotex

- o Jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għal olanzapine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Reazzjoni allergika tista' tidher bħala raxx, ħakk, wiċċ minfuh, xofftejn minfuha jew qtugħ ta' nifs. Jekk għalek hekk, għid lit-tabib tiegħek.
- o Jekk kont issofri qabel bi problemi fl-għajnejn bħal xi tipi ta' glawkoma (żieda fil-pressure) jew l-għajnejn.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Olanzapine Apotex

- L-użu ta' Olanzapine Apotex f'pazjenti anzjani bid-demenzja mhux irrakkomandat għax jista' jkollu effetti sekondarji serji.
- Medicini ta' dan it-tip jistgħu jikkawżaw moviment tal-wiċċ jew ta' l-ilsien mhux tas-soltu. Jekk jiġri hekk wara li tkun hadt Olanzapine Apotex għid lit-tabib tiegħek.
- Rari hafna, medicini ta' dan it-tip jikkawżaw taħlita ta' deni, nifs mghaġġel, għaraq, ebusija tal-muskoli u ħedla jew nġhas. Jekk jiġrilek hekk għid lit-tabib tiegħek minnufih.

- Instab li kien hemm zieda fil-piż f'pazjenti li qed jieħdu Olanzapine Apotex. Il-piż tiegħek għandu jiġi iċċekkjat minnek u mit-tabib tiegħek. Jekk ikun hemm bżonn ikkunsidra li tara dietologu/a jew tiegħi xi għajnuna permezz ta' pjan ta' dieta.
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm u livelli għolja ta' xaħmijiet (trigliceridi u kolesterol) instabu f'pazjenti li qed jieħdu Olanzapine Apotex. It-tabib tiegħek għandu jagħmillek testijiet tad-demm biex jiċċekkja l-livell taz-zokkor fid-demm u l-livelli ta' ċerti xaħmijiet qabel ma tibda tiegħi Olanzapine Apotex u b'mod regolari waqt il-kura.
- Għid lit-tabib jekk inti jew xi hadd fil-familja tiegħek għandu passat mediku ta' ċapep fid-demm, għax dawn il-mediċini ġew assoċjati mal-formazzjoni ta' ċapep fid-demm.

Jekk issoffri minn xi mard elenkat hawn taħt għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli:

- Puplesija jew puplesija "ħafifa" (sintomi temporanji ta' puplesija)
- Marda ta' Parkinson
- Problemi tal-prostata
- Intestin imblokkat (Ileus paralitiku)
- Mard tal-fwied jew tal-kliewi
- Disturbi tad-demm
- Mard tal-qalb
- Dijabete
- Aċċessjonijiet
- Jekk taf li tista' tkun nieqes mill-melħ minħabba dijarea u rimettar (qed/a taqla') severi li jkunu fit-tul jew minħabba l-użu fit-tul tad-dijuretiċi (pilloli tal-pipi)

Jekk tbatid mid-demenzja, int jew min jieħu ħsiebek jew xi qarib għandu jgħid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek xi puplesija jew puplesija "ħafifa".

Bħala prekawzjoni ta' rutina, jekk għandek 'l fuq minn 65 sena l-pressjoni tiegħek tista' tkun iċċekkjata mit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Olanzapine Apotex mhux għal pazjenti li għandhom anqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Olanzapine Apotex

Ħu biss mediċini oħra waqt li qed tiegħi Olanzapine Apotex jekk it-tabib tiegħek jgħidlek li tista'. Jista' jkun li thossok imħeddel jekk tiegħi Olanzapine Apotex flimkien ma' anti-dipressanti jew mediċini għall-ansjetà jew biex jgħinuk torqod (kalmanti).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħi, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħi xi mediċina oħra.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħi

- mediċini għall-marda ta' Parkinson.
- Carbamazepine (anti-epilettiku u stabilizzatur tal-burdata), fluvoxamine (anti-dipressant), jew ciprofloxacin (antibijotiku), għax jista' jkun hemm bżonn li tbiddel id-doża tiegħek ta' Olanzapine Apotex.

Olanzapine Apotex mal-alkohol

Tixrob alkohol jekk qed tiegħi Olanzapine Apotex għax Olanzapine Apotex u l-alkohol flimkien jistgħu jheddluk.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħi din il-mediċina. M'għandekx tingħata din il-mediċina meta tkun qed tredda', għax ammonti żgħar ta' Olanzapine Apotex jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider.

Is-sintomi li ġejjin jistgħu jseħħu fi trabi tat-twelid, ta' ommijiet li użaw Olanzapine Apotex fl-aħħar

trimestru (l-aħħar tliet xhur tat-tqala tagħhom): roġha, għebusija u/jew dgħjufija tal-muskoli, hedla, aġitazzjoni, problemi bit-tehid tan-nifs, u diffikultà biex jerdgħu. Jekk it-tarbija tiegħek tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi, jista' jkollok bżonn tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Hemm ir-riskju li thossok imheddel meta tinghata Olanzapine Apotex. Jekk jigrilek hekk issuqx u m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni. Għid lit-tabib tiegħek

Olanzapine Apotex fih lactose:

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu Olanzapine Apotex

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kemm tiehu pilloli ta' Olanzapine Apotex u kemm għandek iddum teħodhom. Id-doża ta' kuljum ta' Olanzapine Apotex hija bejn 5 mg u 20 mg. Ikkonsulta mat-tabib tiegħek jekk jerġgħu jgħuk is-sintomi imma tieqafx tiehu Olanzapine Apotex sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Għandek tiehu l-pilloli Olanzapine Apotex darba kuljum wara li tinghata parir mit-tabib tiegħek. Ipprova hu l-pilloli kuljum fl-istess hin. Ma jimpurtax jekk teħodhom ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli miksija ta' Olanzapine Apotex huma għall-użu orali. Għandek tibla' l-pilloli Olanzapine Apotex shaħ bl-ilma.

Jekk tiehu Olanzapine Apotex aktar milli suppost

Pazjenti li hađu iżjed Olanzapine Apotex milli suppost kellhom dawn is-sintomi li ġejjin: taħbit mgħaġġel tal-qalb, aġitazzjoni/aggressività, problemi biex jitkellmu, movimenti mhux tas-soltu (speċjalment tal-ħalq u ta' l-ilsien) u tnaqqis fil-livell ta' koxjenza. Sintomi oħra jistgħu jkunu: konfużjoni akuta, aċċessjonijiet (epilessija), koma, taħlita ta' dawn is-sintomi, deni, nifs aktar mgħaġġel, għaraq, ebusija tal-muskoli u hedla jew nġhas, tiehu n-nifs anqas spiss mis-soltu, aspirazzjoni, pressjoni tad-demm għolja jew baxxa, ritmi mhux normali tal-qalb. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-isptar mill-ewwel jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi. Uri l-pakkett tal-pilloli tiegħek lit-tabib.

Jekk tinsa tiehu Olanzapine Apotex

Hu l-pilloli tiegħek eżatt kif tiftakar. Tiehux żewġ dozi f'għurnata waħda.

Jekk tieqaf tiehu Olanzapine Apotex

Tieqafx tiehu l-pilloli tiegħek sempliċement għaliex thossok aħjar. Huwa importanti li tibqa' tiehu Olanzapine Apotex sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Olanzapine Apotex f'daqqa, jista' jkollok sintomi bħal għaraq, ma tkunx tista' torqod, roġha, ansjetà jew tqalligħ u rimettar. It-tabib tiegħek jista' jissuggerilek li tnaqqas id-doża bil-mod qabel ma twaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek:

- moviment mhux tas-soltu (effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10 persuni) l-aktar tal-wiċċ jew ta' l-ilsien;
- ċapep tad-demmm fil-vini (effett sekondarju mhux komuni li jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100 persuna) speċjalment tas-saqajn (is-sintomi jinkludu nefha, uġiġh u ħmura fis-saqajn) li jistgħu jgħaddu fis-sistema ċirkulatorja u jmorru fil-pulmuni fejn jikkawżaw uġiġh fis-sider u diffikultà biex tieħu n-nifs. Jekk tinduna b'xi sintomi minn dawn, fittex parir mediku minnufih.
- kombinazzjoni ta' deni, nifs mġhaġġel, ħruġ ta' għaraq, ebusija tal-muskoli u ħedla jew nġhas (il-frekwenza ta' dan l-effett sekondarju ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni) jinkludu żieda fil-piż; nġhas; u żidiet fil-livelli ta' prolactin fid-demmm. Fl-istadji bikrija tal-kura, xi persuni jistgħu jhossuhom sturduti jew mhux f'sikkithom (il-qalb tħabbat bil-mod), speċjalment waqt li jkun qegħdin iqumu minn pożizzjoni mimduda jew minn bil-qiegħda. Dan normalment jgħaddi wahdu iżda jekk le għid lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni) jinkludu tibdil fil-livelli ta' xi ċelluli tad-demmm ta' xahmijiet fiċ-ċirkolazzjoni u kmieni fil-kura, żidiet temporanji tal-enzimi tal-fwied; żidiet fil-livelli ta' zokkor fid-demmm u fl-awrina; żidiet fil-livelli tal-aċidu uriku u tal-creatine phosphokinase fid-demmm; thossok aktar bil-ġuħ; sturdament; irrekwitezza; roġħda; movimenti mhux tas-soltu (diskajnisjas); stitikezza; ħalq xott; raxx; titef il-forzi; għeja estrema; retenzjoni tal-ilma li twassal għal nefha fl-idejn, għekiesi jew saqajn; deni; uġiġh fiġ-ġogi u disfunzjonijiet sesswali bħal tnaqqis fil-libido fl-irġiel u fin-nisa jew disfunzjoni erettili fl-irġiel.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna) jinkludu sensittività eċċessiva (eż. nefha fil-ħalq u l-gerżuma, ħakk, raxx); dijabete jew dijabete li tmur għall-aġħar, kultant assoċjata ma' ketoacidożi (ketoni fid-demmm u fl-awrina) jew koma; aċċessjonijiet, normalment assoċjati ma' storja ta' aċċessjonijiet (epilessija); ebusija tal-muskoli jew spażmi (inklużi movimenti fl-għajnejn); sindromu ta' saqajn irrikwieti, problemi fil-mod kif titkellem; temtim; il-qalb tħabbat bil-mod; sensittività għad-dawl tax-xemx; tinfarag; nefha fl-addome; tleġhib; telf tal-memorja jew tibda tinsa; inkontinenza urinarja; nuqqas ta' kapaċità li tgħaddi l-urina; jaqa' x-xaġħar; nuqqas ta' jew tnaqqis fil-mestrwazzjoni u tibdil fis-sider fl-irġiel u fin-nisa bħal produzzjoni mhux normali ta' ħalib mis-sider jew tkabbir mhux normali.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna) jinkludu titbaxxa t-temperatura normali tal-ġisem; rittmi mhux normali tal-qalb; mewt għall-għarrieda u inspjegabbli; infjammazzjoni tal-frixa li tikkawża wġiġh qawwi fl-istonku, deni u taqlib; mard tal-fwied li jidher bħala sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn; mard fil-muskoli li jippreżenta ruħu bħala wġiġh li m'għandux spjegazzjoni; u erezzjoni mtawla u/jew bl-uġiġh.

Effetti sekondarji rari ħafna jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji bħal Reazzzjoni tal-Medicina b'Eozinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS). DRESS tidher inizzjalment bħala sintomi bħal tal-influwenza b'raxx fil-wiċċ u mbagħad raxx estiż, temperatura għolja, għenieqed tal-limfa mkabbra, livelli oġħla ta' enzimi tal-fwied kif jidhru fit-testijiet tad-demmm u żieda f'tip ta' ċellula bajda tad-demmm (eozinofilja).

Waqt li qed jiehdu l-olanzapine, il-pazjenti anzjani bid-demenzja jistgħu jsufu minn puplesija, pnemonja, inkontinenza ta' l-awrina, waqgħat, għeja kbira, allucinazzjonijiet viżivi, żieda fit-temperatura tal-ġisem, ħmura fil-ġilda u jistgħu jkollhom problemi fil-mixi. Xi każijiet fatali kienu rrapportati f'dan il-grupp partikolari ta' pazjenti.

F'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson, Olanzapine Apotex jista' jagħmel is-sintomi aġħar.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti

sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Olanzapine Apotex

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Olanzapine Apotex

Is-sustanza attiva hi olanzapine.

- Kull Olanzapine Apotex pillola miksija b'rita 2.5 mg fiha 2.5 mg ta' olanzapine.
- Kull Olanzapine Apotex pillola miksija b'rita 5 mg fiha 5 mg ta' olanzapine.
- Kull Olanzapine Apotex pillola miksija b'rita 7.5 mg fiha 7.5 mg ta' olanzapine.
- Kull Olanzapine Apotex pillola miksija b'rita 10 mg fiha 10 mg ta' olanzapine.

Is-sustanzi l-oħra huma (qalba tal-pillola) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, maize starch, magnesium stearate, (kisja tal-pillola) hypromellose, hydroxypropylcellulose, macrogol 8000, titanium dioxide (E171).

Kif jidher Olanzapine Apotex u l-kontenut tal-pakkett

- Olanzapine Apotex 2.5 mg pilloli miksija b'rita huma bojod, tondi, bikonvessi, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OLA' fuq '2.5' fuq in-naħa l-oħra.
- Olanzapine Apotex 5 mg pilloli miksija b'rita huma bojod, tondi, bikonvessi, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OLA' fuq '5' fuq in-naħa l-oħra.
- Olanzapine Apotex 7.5 mg pilloli miksija b'rita huma bojod, tondi, bikonvessi, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OLA' fuq '7.5' fuq in-naħa l-oħra.
- Olanzapine Apotex 10 mg pilloli miksija b'rita huma bojod, tondi, bikonvessi, imnaqqxa b' 'APO' fuq naħa waħda u 'OLA' fuq '10' fuq in-naħa l-oħra.
- Olanzapine Apotex 2.5 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti bil-folji ta' 28 pillola.
- Olanzapine Apotex 7.5 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti bil-folji ta' 28 u 56 pillola.
- Olanzapine Apotex 5 mg u 10 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti bil-folji ta' 28, 56 u 98 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

Il-Manifattur

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora
Il-Portugall

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

България

Apotex Europe B.V.
тел. (31) 35. 542.99. 33

Česká republika

Aurovitas, spol. s r.o.Tel: (420) 234.705.721

Danmark

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Deutschland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Eesti

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ελλάδα

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

España

Aurovitas Spain, S.A.U.Tel: (34)
91.630.86.45

France

NV Apotex SA
Tél: (32) 475.35.40

Hrvatska

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ireland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ísland

Apotex Europe B.V.
Sími: (31) 35. 542.99. 33

Italia

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Κύπρος

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

Latvija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Luxembourg/Luxemburg

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

Magyarország

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Malta

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Nederland

Apotex Nederland B.V.
Tel: (31) 71. 52.43.100

Norge

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Österreich

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.Tel:
(048) 22.311.20.00

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

România

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenská republika

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Suomi/Finland

Apotex Europe B.V.
Puh/Tel: (31) 35. 542.99. 33

Sverige

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

United Kingdom

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Lietuva

Apotex Europe B.V.

Tel. (31) 35. 542.99. 33

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Olanzapine Apotex 5 mg pilloli li jinhallu fil-halq
Olanzapine Apotex 10 mg pilloli li jinhallu fil-halq
Olanzapine Apotex 15 mg pilloli li jinhallu fil-halq
Olanzapine Apotex 20 mg pilloli li jinhallu fil-halq
Olanzapine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Olanzapine Apotex u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Olanzapine Apotex
3. Kif għandek tiehu Olanzapine Apotex
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Olanzapine Apotex
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Olanzapine Apotex u għalxiex jintuża

Olanzapine Apotex fih is-sustanza attiva olanzapine. Olanzapine Apotex huwa fil-grupp ta' medicini msejha antipsikotiċi u hija użata fil-kura ta' dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin:

- Skizofrenija, biex tiġi kkurata marda b'sintomi bħal li tisma', li tara jew li tħoss affarijiet li mhux qegħdin hemm, twemmin żbaljat, suspetti mhux tas-soltu, u li tingħalaq fik innifsek. Nies b'din il-marda jistgħu wkoll iħossuhom imdejjejn, anzjużi jew taħt tensjoni.
- Episodji ta' manija moderati għal severi, kondizzjoni b'sintomi ta' eċċitament jew ewforija.

Ġie muri li Olanzapine Apotex jippreveni li dawn is-sintomi jerġgħu jseħħu f'pazjenti bipolari, fejn l-episodju ta' manija rrisponda għall-kura b'olanzapine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Olanzapine Apotex

Tiehux Olanzapine Apotex

- o Jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għal olanzapine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Reazzjoni allergika tista' tidher bħala raxx, ħakk, wiċċ minfuħ, xofftejn minfuħa jew qtugħ ta' nifs. Jekk għalek hekk, għid lit-tabib tiegħek.
- o Jekk kont issofri qabel bi problemi fl-għajnejn bħal xi tipi ta' glawkoma (żieda fil-pressjoni għewwa l-għajn).

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Olanzapine Apotex

- L-użu ta' Olanzapine Apotex f'pazjenti anzjani bid-demenzja mhux irrakkomandat għax jista' jkollu effetti sekondarji serji.
- Medicini ta' dan it-tip jistgħu jikkawżaw moviment tal-wiċċ jew ta' l-ilsien mhux tas-soltu. Jekk

- jigri hekk wara li tkun hadt Olanzapine Apotex ghid lit-tabib tieghek.
- Rari hafna, medicini ta' dan it-tip jikkawżaw tahlita ta' deni, nifs mghagġel, gharaq, ebusija tal-muskoli u hedla jew ngħas. Jekk jigri lekk hekk ghid lit-tabib tieghek minnufih.
- Instab li kien hemm zieda fil-piż f'pazjenti li qed jieħdu Olanzapine Apotex. Il-piż tieghek għandu jiġi iċċekkjat minnek u mit-tabib tieghek. Jekk ikun hemm bżonn ikkunsidra li tara dietologu/a jew tiehu xi għajnuna permezz ta' pjan ta' dieta.
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm u livelli għolja ta' xahmijiet (trigliceridi u kolesterol) instabu f'pazjenti li qed jieħdu Olanzapine Apotex. It-tabib tieghek għandu jagħmillek testijiet tad-demm biex jiċċekkja l-livell taz-zokkor fid-demm u l-livelli ta' ċerti xahmijiet qabel ma tibda tiehu Olanzapine Apotex u b'mod regolari waqt il-kura.
- Ghid lit-tabib jekk inti jew xi hadd fil-familja tieghek għandu passat mediku ta' ċapep fid-demm, għax dawn il-medicini ġew assoċjati mal-formazzjoni ta' ċapep fid-demm.

Jekk issoffri minn xi mard elenkat hawn taht ghid lit-tabib tieghek mill-aktar fis possibbli:

- Puplesija jew puplesija “ħafifa” (sintomi temporanji ta' puplesija)
- Marda ta' Parkinson
- Problemi tal-prostata
- Intestin imblokkat (Ileus paralitiku)
- Mard tal-fwied jew tal-kliewi
- Disturbi tad-demm
- Mard tal-qalb
- Dijabete
- Aċċessjonijiet
- Jekk taf li tista' tkun nieqes mill-melħ minħabba dijarea u rimettar (qed/a taqla') severi li jkunu fit-tul jew minħabba l-użu fit-tul tad-dijuretiċi (pilloli tal-pipi)

Jekk tbatid mid-demenzja, int jew min jiehu ħsiebek jew xi qarib għandu jgħid lit-tabib tieghek jekk qatt kellek xi puplesija jew puplesija “ħafifa”.

Bħala prekawżjoni ta' rutina, jekk għandek 'l fuq minn 65 sena l-pressjoni tieghek tista' tkun iċċekkjata mit-tabib tieghek.

Tfal u adolexxenti

Olanzapine Apotex mhux għal pazjenti li għandhom anqas minn 18-il sena.

Medicini ohra u Olanzapine Apotex

Hu biss medicini ohra waqt li qed tiehu Olanzapine Apotex jekk it-tabib tieghek jgħidlek li tista'. Jista' jkun li thossok imheddel jekk tiehu Olanzapine Apotex flimkien ma' anti-dipressanti jew medicini għall-ansjeta jew biex jgħinuk torqod (kalmanti).

Ghid lit-tabib tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

B'mod partikulari, ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu

- medicini għall-marda ta' Parkinson.
- Carbamazepine (anti-epilettiku u stabilizzatur tal-burdata), fluvoxamine (anti-dipressant), jew ciprofloxacin (antibijotiku), għax jista' jkun hemm bżonn li tbiddel id-doża tieghek ta' Olanzapine Apotex.

Olanzapine Apotex mal-alkohol

Tixrob alkohol jekk qed tiehu Olanzapine Apotex għax Olanzapine Apotex u l-alkohol flimkien jistgħu jheddluk.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

M'għandekx tinghata din il-medicina meta tkun qed tredda', għax ammonti żgħira ta' Olanzapine Apotex jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider.

Is-sintomi li għejjin jistgħu jseħħu fi trabi tat-twelid, ta' ommijiet li użaw Olanzapine Apotex fl-aħħar trimestru (l-aħħar tliet xhur tat-tqala tagħhom): roġha, għebusija u/jew dgħjufija tal-muskoli, hedla, aġitazzjoni, problemi bit-tehid tan-nifs, u diffikultà biex jerdgħu. Jekk it-tarbija tiegħek tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi, jista' jkollok bżonn tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Hemm ir-riskju li thossok imheddel meta tinghata Olanzapine Apotex. Jekk jiġrilek hekk issuqx u m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni. Għid lit-tabib tiegħek

3. Kif għandek tiehu Olanzapine Apotex

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kemm tiehu pilloli ta' Olanzapine Apotex u kemm għandek iddum teħodhom. Id-doża ta' kuljum ta' Olanzapine Apotex hija bejn 5 mg u 20 mg. Ikkonsulta mat-tabib tiegħek jekk jerġgħu jiġuk is-sintomi imma tieqafx tiehu Olanzapine Apotex sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Għandek tiehu l-pilloli Olanzapine Apotex darba kuljum wara li tinghata parir mit-tabib tiegħek. Ipprova hu l-pilloli kuljum fl-istess ħin. Ma jimpurtax jekk teħodhom ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Olanzapine Apotex pilloli li jinħall fil-ħalq huma għall-użu orali.

Il-pilloli Olanzapine Apotex jinqasmu faċilment, u għalhekk għandek timmaniġġjahom b'attenzjoni. Tmissx il-pilloli meta jkollok idejk imxarrbin, għax il-pilloli jistgħu jinqasmu.

Tista' wkoll tpoġġi l-pillola go tazza jew kikkra mimlija bl-ilma, jew meraq tal-laring jew tat-tuffieħ, ħalib jew kafe, u ħawwadha. Ma' xi likwidi, it-taħlita tista' tibdel il-kulur u possibbilment issir imċajpra. Ixrobha immedjatment.

Jekk tiehu Olanzapine Apotex aktar milli suppost

Pazjenti li ħadu iżjed Olanzapine Apotex milli suppost kellhom dawn is-sintomi li għejjin: taħbit mgħaġġel tal-qalb, aġitazzjoni/aggressività, problemi biex jitmellmu, movimenti mhux tas-soltu (speċjalment tal-ħalq u ta' l-ilsien) u tnaqqis fil-livell ta' koxjenza. Sintomi oħra jistgħu jkunu: konfużjoni akuta, aċċessjonijiet (epilessija), koma, taħlita ta' dawn is-sintomi, deni, nifs aktar mgħaġġel, għaraq, ebusija tal-muskoli u hedla jew nġhas, tiehu n-nifs anqas spiss mis-soltu, aspirazzjoni, pressjoni tad-demm għolja jew baxxa, ritmi mhux normali tal-qalb. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-isptar mill-ewwel jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi. Uri l-pakkett tal-pilloli tiegħek lit-tabib.

Jekk tinsa tiehu Olanzapine Apotex

Hu l-pilloli tiegħek eżatt kif tiftakar. Tiehux żewġ dozi f'għurnata waħda.

Jekk tieqaf tiehu Olanzapine Apotex

Tieqafx tiehu l-pilloli tiegħek sempliċement għaliex thossok aħjar. Huwa importanti li tibqa' tiehu Olanzapine Apotex sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Olanzapine Apotex f'daqqa, jista' jkollok sintomi bħal għaraq, ma tkunx tista' torqod, roġha, ansjetà jew tqalligh u rimettar. It-tabib tiegħek jista' jissuġġerilek li tnaqqas id-doża bil-mod qabel ma twaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek:

- moviment mhux tas-soltu (effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10 persuni) l-aktar tal-wiċċ jew ta' l-ilsien;
- ċapep tad-demem fil-vini (effett sekondarju mhux komuni li jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100 persuna) speċjalment tas-saqajn (is-sintomi jinkludu nefha, uġiġh u ħmura fis-saqajn) li jistgħu jgħaddu fis-sistema ċirkulatorja u jmorru fil-pulmuni fejn jikkawżaw uġiġh fis-sider u diffikultà biex tiehu n-nifs. Jekk tinduna b'xi sintomi minn dawn, fittex parir mediku minnufih.
- kombinazzjoni ta' deni, nifs mgħaġġel, ħruġ ta' għaraq, ebusija tal-muskoli u ħedla jew nġhas (il-frekwenza ta' dan l-effett sekondarju ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni) jinkludu żieda fil-piż; nġhas; u żidiet fil-livelli ta' prolactin fid-demem. Fl-istadji bikrija tal-kura, xi persuni jistgħu jhossuhom sturduti jew mhux f'sikkithom (il-qalb tħabbat bil-mod), speċjalment waqt li jkun qegħdin iqumu minn pożizzjoni mimduda jew minn bil-qiegħda. Dan normalment jgħaddi waħdu iżda jekk le għid lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni) jinkludu tibdil fil-livelli ta' xi ċelluli tad-demem ta' xahmijiet fiċ-ċirkolazzjoni u kmieni fil-kura, żidiet temporanji tal-enzimi tal-fwied; żidiet fil-livelli ta' zokkor fid-demem u fl-awrina; żidiet fil-livelli tal-aċidu uriku u tal-creatine phosphokinase fid-demem; thossok aktar bil-ġuħ; sturdament; irrekweitezza; roġħda; movimenti mhux tas-soltu (diskajnisjas); stitikezza; ħalq xott; raxx; titlef il-forzi; għeja estrema; retenzjoni tal-ilma li twassal għal nefha fl-idejn, għekiesi jew saqajn; deni; uġiġh fiġ-ġogi u disfunzjonijiet sesswali bhal tnaqqis fil-libido fl-irġiel u fin-nisa jew disfunzjoni erettili fl-irġiel.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna) jinkludu sensittività eċċessiva (eż. nefha fil-ħalq u l-gerżuma, ħakk, raxx); dijabete jew dijabete li tmur għall-aġħar, kultant assoċjata ma' ketoacidożi (ketoni fid-demem u fl-awrina) jew koma; aċċessjonijiet, normalment assoċjati ma' storja ta' aċċessjonijiet (epilessija); ebusija tal-muskoli jew spażmi (inklużi movimenti fl-għajnejn); sindromu ta' saqajn irrikwieti, problemi fil-mod kif titkellem; temtim; il-qalb tħabbat bil-mod; sensittività għad-dawl tax-xemx; tinfaġġ; nefha fl-addome; tleġhib; telf tal-memorja jew tibda tinsa; inkontinenza urinarja; nuqqas ta' kapaċità li tghaddi l-urina; jaqa' x-xaġħar; nuqqas ta' jew tnaqqis fil-mestrawwazzjoni u tibdil fis-sider fl-irġiel u fin-nisa bhal produzzjoni mhux normali ta' ħalib mis-sider jew tkabbir mhux normali.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna) jinkludu titbaxxa t-temperatura normali tal-ġisem; rittmi mhux normali tal-qalb; mewt għall-għarrieda u inspjegabbli; infjammazzjoni tal-frixa li tikkawża wġiġh qawwi fl-istonku, deni u taqlib; mard tal-fwied li jidher bħala sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn; mard fil-muskoli li jippreżenta ruħu bħala wġiġh li m'għandux spjegazzjoni; u erezzjoni mtawla u/jew bl-uġiġh.

Effetti sekondarji rari ħafna jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji bhal Reazzjoni tal-Mediċina b'Eozinofilja u Sintomi Sistemiċi (DRESS). DRESS tidher inizjalment bħala sintomi bhal tal-influwenza b'raxx fil-wiċċ u mbaġħad raxx estiż, temperatura għolja, għenieq tal-limfa mkabbra, livelli oġħla ta' enzimi tal-fwied kif jidhru fit-testijiet tad-demem u żieda f'tip ta' ċellula bajda tad-demem (eozinofilja).

Waqt li qed jiehdu l-olanzapine, il-pazjenti anzjani bid-demenzja jistgħu jsufri minn puplesija, pnemonja, inkontinenza ta' l-awrina, waqgħat, għeja kbira, allucinazzjonijiet viżivi, żieda fit-temperatura tal-ġisem, ħmura fil-ġilda u jistgħu jkollhom problemi fil-mixi. Xi każijiet fatali kienu rappurtati f'dan il-grupp partikolari ta' pazjenti.

F'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson, Olanzapine Apotex jista' jagħmel is-sintomi aghar.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Olanzapine Apotex

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Olanzapine Apotex

Is-sustanza attiva hi olanzapine.

- Kull Olanzapine Apotex 5 mg pillola li tinhall fil-ħalq fiha 5 mg ta' olanzapine.
- Kull Olanzapine Apotex 10 mg pillola li tinhall fil-ħalq fiha 10 mg ta' olanzapine.
- Kull Olanzapine Apotex 15 mg pillola li tinhall fil-ħalq fiha 15 mg ta' olanzapine.
- Kull Olanzapine Apotex 20 mg pillola li tinhall fil-ħalq fiha 20 mg ta' olanzapine.

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), microcrystalline cellulose, carmellose calcium, sucralose, magnesium stearate and colloidal anhydrous silica.

Kif jidher Olanzapine Apotex u l-kontenut tal-pakkett

Pillola li tinhall fil-ħalq hi isem tekniku għal pillola li tinhall direttament go ħalqek, biex b'hekk tkun tista' tinbela' faċilment.

- Olanzapine Apotex 5 mg pilloli li jinhallu fil-ħalq huma sofor, tondi, ċatti, b'tarf radjali, imnaqqxa b''APO' fuq naħa waħda u 'OL' fuq '5' fuq in-naħa l-oħra.
- Olanzapine Apotex 10 mg pilloli li jinhallu fil-ħalq huma sofor, tondi, ċatti, b'tarf radjali, imnaqqxa b''APO' fuq naħa waħda u 'OL' fuq '10' fuq in-naħa l-oħra.
- Olanzapine Apotex 15 mg pilloli li jinhallu fil-ħalq huma sofor, tondi, ċatti, b'tarf radjali, imnaqqxa b''APO' fuq naħa waħda u 'OL' fuq '15' fuq in-naħa l-oħra.
- Olanzapine Apotex 20 mg pilloli li jinhallu fil-ħalq huma sofor, tondi, ċatti, b'tarf radjali, imnaqqxa b''APO' fuq naħa waħda u 'OL' fuq '20' fuq in-naħa l-oħra.
- Olanzapine Apotex 5 mg u 10 mg pilloli li jinhallu fil-ħalq huma disponibbli f'pakketti bil-folji ta' 28, 56 u 98 pillola.
- Olanzapine Apotex 20 mg pilloli li jinhallu fil-ħalq huma disponibbli f'pakketti bil-folji ta' 28 u 56 pillola.
- Olanzapine Apotex 15 mg pilloli li jinhallu fil-ħalq huma disponibbli f'pakketti bil-folji ta' 28 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Apotex Europe B.V.

Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
L-Olanda

Il-Manifattur

APL Swift Services (Malta) Ltd.
HF26 Hal Far Industrial Estate,
Hal Far, Birzebbugia,
BBG 3000, Malta.

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

България

Apotex Europe B.V.
тел. (31) 35. 542.99. 33

Česká republika

Aurovitas, spol. s r.o.Tel: (420) 234.705.721

Danmark

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Deutschland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Eesti

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ελλάδα

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: (34) 91.630.86.45

France

NV Apotex SA
Tél: (32) 475.35.40

Hrvatska

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ireland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ísland

Apotex Europe B.V.
Sími: (31) 35. 542.99. 33

Italia

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Luxembourg/Luxemburg

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

Magyarország

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Malta

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Nederland

Apotex Nederland B.V.
Tel: (31) 71. 52.43.100

Norge

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Österreich

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.Tel:
(048) 22.311.20.00

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

România

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenská republika

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Suomi/Finland

Apotex Europe B.V.
Puh/Tel: (31) 35. 542.99. 33

Κύπρος

Apotex Europe B.V.

Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

Latvija

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Lietuva

Apotex Europe B.V.

Tel. (31) 35. 542.99. 33

Sverige

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

United Kingdom

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.