

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Cipla 2.5 mg pilloli miksija

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija fiha 2.5 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola miksija fiha 80.7 mg lactose monohydrate
Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine hija indikata għat-trattament tal-iskizofrenja.

Olanzapine hija effettiva biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni għat-trattament tal-bidu.

Olanzapine hija indikata għat-trattament ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li l-episodju ta' manija tagħhom irreaġixxa għat-trattament ta' olanzapine, olanzapine hija indikata 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 rakkomandata għal olanzapine hija 10 mg/gurnata.

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

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rakkomandata tal-bidu hija 10 mg/gurnata. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun trattat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju gdid ta' manija, imħallat, jew ta' depressjoni, it-trattament b' olanzapine għandu jitkompla (bl-aħjar użu tad-doża skond il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu trattati s-sintomi tal-burdata, kif indikat klinikament.

Waqt it-trattament għas-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/gurnata. Żjeda għal doża akbar mid-dża tal-bidu rakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa. Olanzapine tista' tingħata fuq l-ikel jew fuq stonku vojta għax l-assorbiment ma jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta titwaqqaf olanzapine.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taht it-18-il sena peress li m'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, għe 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).

Pazjenti anzjani

Doża anqas tal-bidu (5 mg/gurnata) mhux indikata normalment imma għandha tigi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 jew fuqhom meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku

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

Sess

Id-doża tal-bidu u l-firxa tad-doża m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal pazjenti nisa f'paragun ma' pazjenti riġiel.

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.

Meta hemm aktar minn fattur wiehed li jista' jirrizulta f'metaboliżmu aktar bil-mod (sess femminili, età gerjatrika, individwu ma jpejpix), għandha tinghata kunsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Żjieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservativa u dawn il-pazjenti.

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waqт trattament bl-antipsikoċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet għal kull ftit gimghat. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament

Olanzapine mhux approvat għat-trattament tal-psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, u mhux irrakkomandat għall-użu f'dan il-grupp partikolari ta' pazjenti, dovut għal zieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vascolari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li kienu minn 6 sa 12-il gimgha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm zieda ta' darbtejn akbar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti ttrattati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti ttrattati 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 tat-trattament. Il-fatturi ta' riskju li jistghu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal zieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' >65 sena, id-diffikulta biex wiehed jibla', is-sedazzjoni, il-malnutriment u d-deidrizzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż pulmonite, bil-jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkormittanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oghla f'dawk ittrattati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE eż puplesija, attacchi iskemiċi momentanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm żieda ta' 3 darbiet akbar ta' CVAE f'pazjenti ttrattati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti ttrattati bil-plaċebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). Il-pazjenti kollha ttrattati 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 imhallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' trattament b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux rakkomandat l-użu ta' olanzapine fit-trattament tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamina 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 hafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-plaċebo fit-trattament 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' dopamina) u biex jibqgħu fuq l-istess medicini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b' 2.5 mg/gurnata u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/gurnata ibbażat fuq il-gudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti medicinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew rrapportati 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-pulz irregolari, takikardija, dijaforezi, 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 tahrir tad-dijabete xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, ġiet rapurtata żjieda fil-piż tal-ġisem u għalhekk tista' tkun fattur ta' predisposizzjoni. Skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demm jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'sustanzi antipsikotiċi, inkluż OLANZAPINE CIPLA, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifagja u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jkunu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-aġġar. Il-piż għandu jiġi ċċekkja b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livell 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'sustanzi antipsikotiċi, inkluż OLANZAPINE CIPLA, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għal-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgha 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 inċidenza baxxa ta' grajjiet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, għandha tittiehed kawtela meta jkun preskritt għall-pazjenti b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni epatika

Livelli gholja ta' aminotransferases tal-fwied, ALT, AST, temporanji u minghajr sintomi kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Għandha tittiehed kawtela u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'livelli gholja ta' ALT u/jew AST, f'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' indeboliment tal-fwied, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm minn qabel u huma assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini potenzjalment tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjosi ta' l-epatite (inkluż hsara fil-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew imħallta), il-kura b'olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropenja

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti b' numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofilu għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi medicini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropenja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi medicina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, trattament bir-raġġi jew kimoterapija u f'pazjenti b' kundizzjonijiet b' numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropenja kienet rappurtata biss meta olanzapine u l-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 (kondizzjoni fil-QT skond Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] f' 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, bħal b'antipsikotiċi oħra, għandha tittiehed kawtela meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment f'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 $< 1\%$) kienet 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 b'skizofrenija hafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziti għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u meħuda f'fatti ta' prevenzjoni.

Attività tas-CNS ġenerali

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

Akċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom passat ta' akċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jibaxxu l-limitu ta' l-akċessjonijiet. Akċessjonijiet ġew irrappurtati li sehhew b'mod mhux komuni f'pazjenti ttrattati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, passat ta' akċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal akċessjonijiet kienu rappurtati.

Diskajneżja Tardiva

Fi studji komparattivi li damu sena jew anqas, olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza mnaqqsa ta' diskajneżja f'riżultat tat-trattament b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskajneżja tardiva jiddependi b'espazzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta'

diskajneżja 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 johorġu wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Bhal b'antipsikotiċi oħra, huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demm tkun meħuda perġodikament f'pazjenti l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għal 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 jiehdu olanzapine. F'studju retrospettiv ta' osservazzjoni f'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 inkluzi f'analizi minn numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn 6-13 u 14-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin. L-effetti fit-tul assoċjati ma' dawn l-avvenimenti ma ġewx studjati u għadhom mhux magħrufa (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Lactose

Il-pilloli OLANZAPINE CIPLA fihom l-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, ta' nuqqas tal-Lapp lactase jew ta' nuqqas fl-assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Potenzjal t'interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine hija metabolizzata b' CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkaġunaw jew jinibixxu din l-izoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metabolizmu ta' olanzapine jista' jiġi kkawżat mit-tipji u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Giet osservata żjieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-żenit. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żjieda fid-doża ta' olanzapine jekk din tkun meħtieġa (ara Sezzjoni 4.1).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metabolizmu ta' olanzapine. Iz-żjieda medja f' olanzapine C_{max} wara t-tehd ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iz-żjieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bhal ciprofloxacin. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibbiltà mnaqqsa

Faham attivat inaqas il-biodisponibilità ta' olanzapine li tittiehed mill-halq b' 50 sa 60% u għandu jittiehed għal ta' l-inqas saġhtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), dozi b' waħdiet t' 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 l-effetti ta' l-antagonisti ta' dopamine diretti jew indiretti.

Olanzapine ma jinibixxi l-iżoenzimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vitro* 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 tal-valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-CNS ġenerali

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jieħdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux rakkomandat 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 it-trattament b' olanzapine. Madankollu, minhabba li l-esperjenza fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandha tintuża 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 idur, wara l-ġhoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, ħedla, skumdita respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studji fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-halib tas-sider. Il-konċentrazzjoni medja li studju stabbli tat-trabi kienet stimata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddawx tarbija jekk qed jieħdu olanzapine.

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

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati 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 gholja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliceridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, zieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtopenija (ara sezzjoni 4.4), diskinezja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, zieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied li ma jurux sintomi u li huma momentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, zieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell gholi ta' gamma glutamyltransferase, livell gholi ta' aċtu uriku, livell gholi 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 maghmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, effetti mhux mixtieqa tnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tnizzlu l-ewwel segwiti minn daww anqas 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 maghrufa (ma jistgħux jiġu stmati mill-informazzjoni li hemm disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
	Eosinofilja Lewkopenja ¹⁰ Newtopenja ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹
Disturbi fis-sistema immuni			
		Sensittività eċċessiva ¹¹	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Zieda fil-piż ¹	Livelli gholja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli gholja ta' glucose ⁴ Livelli gholja ta' trigliceridi ^{2,3} Glukosurja Zieda fl-aptit	Zvilupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskinezja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rrapportat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskinezja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartirja	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
		Epistassi ⁹	
Disturbi fil-qalb			
		Bradikardija	Takikardija/

		QT _c imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall- għarrieda (ara sezzjoni 4.4) ¹¹
Disturbi vaskulari			
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluż l-emboliżmu pulmonari u t-trombozi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)	
Disturbi gastro-intestinali			
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inklużi stitikezza u halq xott	Nefha fl-addome ⁹	Pankreatite ¹¹
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tghaddi malajr, speċjalment fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epa ¹⁰ inkluż mard tal-fwied tat-tip hepatocellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien ¹¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività lokali	
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue			
	Artralġja ⁹		Rabdomijolizi ¹¹
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija			
		Inkontinenza urinarija, żamma tal- awrina Eżitazzjoni urinarija ¹¹	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
	Dysfunzjoni 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 jingħata			
	Astenja Gheja Edima Deni ¹⁰		
Investigazzjonijiet			
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹	Żieda fil-bilirubin totali	

	<u>Gamma</u> <u>Glutamyltransferase</u> <u>gholi</u> ¹⁰ <u>Uric Acid gholi</u> ¹⁰		
			Mhux maghruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tgala, il-hlas u wara l-hlas			
			Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara sezzjoni 4.6)

¹ Giet osservata zieda 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' tul ta' żmien ta' 47 gurnata), zieda 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 (għallinqas 48 ġimgħa), il-pazjenti li ziedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom kienet 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 minn 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 minn 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 minn limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni hafna.

⁶ 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-placebo. Pazjenti kkurati b' olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatiżja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata mal-dozji titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pri-ezistenti ta' disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax jiġi konkluz li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

⁷ Ġew irrapportati sintomi akuti bħal għaraq, insomnja, roghda, ansjetà, tqalligh u rimettar meta olanzapine titwaqqaf f'daqqa.

⁸ F'studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgħa, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-ogħla limitu tal-margni 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 baqghu taht il-livell ta' darbtejn l-ogħla limitu tal-margni 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 rapportaġġ 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 perijodu twil ta' żmien (għallinqas 48 ġimgha)

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-demem naqset wara kważi 6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, trattament b'olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza ogħla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara wkoll 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-allucinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu komunement osservati.

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikozi dovuta għal medicina (agonist ta' dopamine) assoċjata mal-marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-allucinazzjonijiet, 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 rrizultat f'inċidenza ta' newtopenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jista' jkun livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate rrizulta f'żieda fil-livelli (>10%) ta' roġħda, nixfa fil-halq, żieda fl-aptit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll komunement rrapportat. Waqt trattament b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem sehħet f' 17.4% tal-pazjenti waqt it-trattament akut (sa 6 ġimghat). Trattament b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju ieħor f'pazjenti b'mard bipolari kien assoċjat 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. Ghalkemm ma ġewx imwettqa studji kliniċi magħmula b'ixx iqqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti giet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tigbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'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 sseħħ 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 perijodu twil ta' żmien (għallinqas 24 ġimgha) milli b'espożizzjoni għal perijodu qasir ta' żmien ..

Il-koll sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. 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

Komuni ħafna: Żieda fil-piż¹³, livelli elevati ta' trigliceridi¹⁴, *żieda fl-aptit*.

Komuni: Livelli għolja ta' kolesterol¹⁵

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: Sedazzjoni (inkluzi: ipersomnija, letargija, sedazzjoni, sonnolenza).

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Halq xott

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni hafna: Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet

Komuni hafna: Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma¹⁶.

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

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-trigliceridi 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 hafna.

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

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

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

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medikament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulzjoni, koma, possibbilment Sindromu Newleştiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demm għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari ($<2\%$ tal-kazijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Ġew rappurtati kazijiet fatali b' dozi 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-immaniggar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Remettar sfurzati mhux rakkomandat. Jistgħu jkunu ndikati l-miżuri tas-soltu għall-immanigar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil gastriku, tehid ta' faham attivati). It-tehid flimkien mal-faham attivati wera li jnaqqas il-biodisponibilità orali ta' olanzapine b' 50% sa 60%.

Trattament sintomatiku u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skond il-qagħda klinika, inkluż il-trattament għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimatiċi b' attività beta-agonista għax l-istimulazzjoni beta tista' taggrava l-pressjoni baxxa. Huwa neċessarju l-monitoraġġ kardjovaskulari biex jinduna b'taħbit irregolari tal-qalb li jista' jseħh. Għandha tkompli s-supervizjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ jtkompla sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmako-terapewtiku: diazepines, oxazepines u thiazepines kodiċi ATC N05A H03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine hija sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdata li turi 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 adrenerġiċi; 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 motorjali. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' hrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'dożi anqas minn dawh li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effett motorju mhux mixtieġ. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi ohra, olanzapine iżid ir-rispons f'test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine ipproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Fotoni Wieħed SPECT f'pazjenti skizofreniċi wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom okkupanza strijatali D₂ anqas milli f'pazjenti li rrispondew għal xi antipsikotiċi ohra 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 għandhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, f'sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofrenija, ta' manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbi relatati ohra li kien jinkludi 1,481 pazjent li kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' punteġġ ta' 15.6 mehud fil-bidu tal-kura skond l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġġ ta' l-atteggjament 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 manijaci f'aktar minn 3 ġimghat. Olanzapine wera ukoll 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 ġimgha. Fi studju ta' terapija ta' pazjenti trattati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimghatejn, iż-żjieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimghat irriżultat fit-tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

Fi studju ta' 12-il xhar ta' prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'episodju ta' manija, li kienu diġà ikkontrollati b'olanzapine, imbagħd 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 uriet ukoll 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 b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbgħad mqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew il-lithium waħdu. Olanzapine kien statistikament mhux inferjuri għall-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-burdata (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew l-valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għall-lithium jew għall-valproate waħdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skond il-kriterji (dijanostiċi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena) hija limitata għal dejta dwar l-effikaċja għal żmien qasir 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/ġurnata. 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 tagħrif dwar il-manteniment ta' l-effett u hemm tagħrif limitat dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine hija assorbita sew wara li tittiehed mill-halq, tilhaq l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-biodisponibilità assoluta u relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine hija metabolizzata 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-mohħ. L-eżimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontrobwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn għadhu sinifikatament anqas f'attività farmakologika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-animali. 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 ta' l-età u s-sess.

F'anzjani b'saħħithom (65 u fuq) u f'paragun ma' pazjenti mhux anzjani, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja twalet 51.8 paragun ma' 33.8 siegħa) u t-tnehhija tnaqqset (17.5 paragun ma' 18.2 l/hr). 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/ġurnata ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F' pazjenti femminili f'paragun ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni ġiet kemmxejn mtevala (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tnehhija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/hr). Madankollu, olanzapine (5-20 mg) wera profil ta' sigurtà kumparabbli f'pazjenti nisa (n=467) u f'pazjenti rgħiel (n=869).

Metaboliment renali

F'pazjenti b'mard tal-kliwi (tnehhija 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/hr). Studju ta' tqabbil tal-pizijiet wera bejn wieħed u ieħor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Min ipejjep

F'pazjenti li jpejpu u għandhom disfunzjoni tal-fwied hafifa, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja (39.3 siegħa) twalet u t-tnehhija (18.0 l/hr) tnaqqset bħal f'pazjenti b'saħħithom li ma jpejpu (48.8 siegħa u 14.1 l/hr, rispettivament).

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

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 jpejpux 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 kawkażi, Ġappunizi, 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 huwa simili. Fi studji kliniċi, il-medja ta' espożizzjoni għal olanzapine kienet bejn wiehded u iehor ta' 100% 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 jikkontrollaw l-ekspozizzjoni għall-medja ta' espożizzjoni oghla osservata fl-adolexxenti.

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

Tossiċità akuta (doża wahda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrotossici qawwija: attività baxxa, koma, roġha, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żenja tal-piż. Id-dożi medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehded u iehor 210 mg/kg (griegien) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felhu dożi orali b'wahdiet sa 100 mg/kg mingħajr mortalità. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni, atassja, roġha, żjieda fir-rata tal-qalb, diffikultà fir-respirazzjoni, tliet tal-pupilla ta' l-ghajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, dożi orali b'wahdiet sa 100 mg/kg irriżultaw f'prestrazzjoni u, f'dożi oghla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' dożi repetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-griegien u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti li ippredominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u diżordnijiet periferali ematoloġiċi. Żvilupp ta' tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' 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 morfoloġiċi fl-epitilju tal-vagina u mis-sider.

Tossiċità ematoloġika

Effetti fuq il-parametri ematoloġiċi nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-griegien u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabt l-ebda prova ta' citotossiċità tal-mudullun. Newtropenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb ittrattati b' 8 jew 10 mg/kg/gurnata (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 ta' ċelluli tad-demmi huwa anqas minn normal, ma kien hemm ebda effetti avversi fuq ċelloli proġenituri u ċelloli proliferanti tal-mudullun.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellha ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-hila ta' tghammir tal-firien ta' sess maskili. Iċ-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*.

Kanċerogeniċità

Ibbażat fuq riżultati ta' studji fuq il-ġrieden u l-firien, kien konkluż li olanzapine mhuwiex kanċerogeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate,
Maize starch
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Opadry II White li fih:
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Polyethylene glycol 3000
Glycerol triacetate

6.2 Inkompattibbiltajiet

Ma jghoddux f'dan il-każ

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fil-pakkett originali.
Ahžen f'temperatura taht 30°C.

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

Strixxi tal-folji ta' l-aħmar u l-iffurmati fil-ksieħ f'kaxxi tal-kartun ta' 28 jew 56 pillola f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Li eċċipjenti speċjali.

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

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Ir-Renju Unit

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

EU/1/07/426/001 – Olanzapine Cipla – 2.5 mg – pilloli miksija – 28 pillola, kull kaxxa

EU/1/07/426/002 – Olanzapine Cipla – 2.5 mg – pilloli miksija – 56 pillola, kull kaxxa

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Novembru 2007

Data ta' l-aħhar tiġdid: 01 Ottubru 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Cipla 5 mg pilloli miksija

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija fiha 5 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola miksija fiha 161.3 mg lactose monohydrate
Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija

Pilloli bojod, tondi, bikonvessi, miksija b' 'OLZ 5' imnaqqxa fuq naħa waħda u 'NDC' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine hija indikata għat-trattament tal-iskizofrenja.

Olanzapine hija effettiva biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni għat-trattament tal-bidu.

Olanzapine hija indikata għat-trattament ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li l-episodju ta' manija tagħhom irreaġixxa għat-trattament ta' olanzapine, olanzapine hija indikata 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 rakkomandata għal olanzapine hija 10 mg/gurnata.

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

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rakkomandata tal-bidu hija 10 mg/gurnata. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun trattat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju gdid ta' manija, imħallat, jew ta' depressjoni, it-trattament b' olanzapine għandu jitkompla (bl-aħjar użu tad-doża skond il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu trattati s-sintomi tal-burdata, kif indikat klinikament.

Waqt it-trattament għas-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/gurnata. Żjeda għal doża akbar mid-dża tal-bidu rakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa. Olanzapine tista' tingħata fuq l-ikel jew fuq stonku vojta għax l-assorbiment ma jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta titwaqqaf olanzapine.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taht it-18-il sena peress li m'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, gie 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).

Pazjenti anzjani

Doża anqas tal-bidu (5 mg/gurnata) mhux indikata normalment imma għandha tigi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 jew fuqhom meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku

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

Sess

Id-doża tal-bidu u l-firxa tad-doża m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal pazjenti nisa f'paragun ma' pazjenti rġiel.

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.

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

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Waqf trattament bl-antipsiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet għal kull jum. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament

Olanzapine mhux approvat għat-trattament tal-psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament u mhux irrakkomandat għall-użu f'dan il-grupp partikolari ta' pazjenti, dovut għal zieda 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 psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm zieda ta' darbtejn akbar fl-inċidenza ta' imwiet fil-pazjenti ttrattati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti ttrattati bil-placebo (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 tat-trattament. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal zieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wiehed jibla', is-sedazzjoni, il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż pulmonite, bil-jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkormittanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oghla f'dawk ittrattati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti ttrattati bil-placebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE eż puplesija, attakki iskemiċi momentanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm zieda ta' 3 darbtejn akbar ta' CVAE

f'pazjenti ttattati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti ttrattati bil-placebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivamente). Il-pazjenti kollha ttrattati 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 imhallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' trattament b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux rakkomandat l-użu ta' olanzapine fit-trattament 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 hafna u aktar ta' spiss milli bil-placebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-placebo fit-trattament tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa u l-aktar effettiva tal-medicini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq id-dożi ta' l-aktar baxxa ta' l-medicini u dożi kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b' 2.5 mg/gurnata u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/gurnata ibbażat fuq il-gudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti medicinati antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew rrapportati 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, dijaforezi, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajolizi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jidher sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u minghajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-medicini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demm u/jew żvilupp jew tahrir tal-dijabete xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inkluż xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, ġiet rapurtata żjieda fil-piż tal-gisem u din tista' tkun fattur ta' predisposizzjoni. Skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq ez. il-livell tal-glukosju fid-demm jittiehed fil-linja bażi, 2-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b' sustanzi antipsikotiċi, inkluż OLANZAPINE CIPLA, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifaġġa u debbulizza) u pazjenti b'd-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 ez. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livell tax-xahmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo, 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 kliniku 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' sustanzi antipsikotiċi, inkluż OLANZAPINE CIPLA, għandhom jiġu ċekkjati b'mod regolari għal-ippidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna ez. fil-linja bażi, 12-il ġimgha 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 inċidenza baxxa ta' grajjiet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, għandha tittiehed kawtela meta jkun preskritt għall-pazjenti b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni epatika

Livelli gholja ta' aminotransferases tal-fwied, ALT, AST, temporanji u minghajr sintomi kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Għandha tittiehed kawtela u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'livelli gholja ta' ALT u/jew AST, f'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' indeboliment tal-fwied, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm minn qabel u huma assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini potenzjalment tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjosi ta' l-epatite (inkluż hsara fil-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew imħallta), il-kura b'olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropenja

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti b' numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofilu għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi medicini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropenja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi medicina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, trattament bir-raġġi jew kimoterapija u f'pazjenti b' kundizzjonijiet b' numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b' xi marda majeloproliferattiva. In-newtropenja kienet rappurtata biss meta olanzapine u l-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, roġhda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (kondizzjoni fil-QT skond Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] f' 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, bħal b'antipsikotiċi oħra, għandha tittiehed kawtela meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment f'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 $< 1\%$) kienet 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 b'skizofrenija hafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziti għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u meħuda f'frazzjoni ta' prevenzjoni.

Attività tas-CNS ġenerali

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

Akċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom passat ta' akċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jibaxxu l-limitu ta' l-akċessjonijiet. Akċessjonijiet ġew irrappurtati li sehhew b'mod mhux komuni f'pazjenti trattati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, passat ta' akċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal akċessjonijiet kienu rappurtati.

Diskajneżja Tardiva

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

diskajneżja 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 jidheru wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Bhal b'antipsikotiċi oħra, huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demm tkun meħuda perijodikament f'pazjenti l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għal 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 jiehdu olanzapine. F'studju retrospettiv ta' osservazzjoni f'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 inkluzi f'analizi minn numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn 13 u 17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin. L-effetti fit-tul assoċjati ma' dawn l-avvenimenti ma għewx studjati u għadhom mhux magħrufa (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Lactose

Il-pilloli OLANZAPINE CIPLA fihom l-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, ta' nuqqas tal-Lapp lactase jew ta' nuqqas fl-assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Potenzjal t'interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine hija metabolizzata b' CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkagunaw jew jinibixxu din l-izoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metabolizmu ta' olanzapine jista' jiġi kkawżat mit-tipji u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Giet osservata żjieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-gisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żjieda fid-doża ta' olanzapine jekk din tkun meħtieġa (ara Sezzjoni 4.1).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metabolizmu ta' olanzapine. Iz-żjieda medja f' olanzapine C_{max} wara t-tehd ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iz-żjieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bhal ciprofloxacin. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibbiltà mnaqqsa

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

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), dozi b' waħdiet t' 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 l-effetti ta' l-antagonisti ta' dopamine diretti jew indiretti.

Olanzapine ma jinibixxi l-iżoenzimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vitro* 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 tal-valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-CNS ġenerali

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jieħdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux rakkomandat 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 it-trattament b' olanzapine. Madankollu, minhabba li l-esperjenza fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandha tintuża 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 idur, wara l-ġhoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, heġġa, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġ. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studji fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-halib tas-sider. Il-konċentrazzjoni medja li studju stabbli tat-trabi kienet stimata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddawx tarbija jekk qed jieħdu olanzapine.

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

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati b'mod frekwenti (jidhru $f \geq 1\%$ tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, žieda fil-piż, eosinofilja, livelli gholja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, žieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtrogenija (ara sezzjoni 4.4), diskinezja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, žieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied li ma jurux sintomi u li huma momentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell gholi ta' gamma glutamyltransferase, livell gholi ta' aċtu uriku, livell gholi 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 skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwit minn dawk anqas 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 magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mill-informazzjoni li hemm disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
	Eosinofilja Lewkopenija ¹⁰ Newtrogenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹
Disturbi fis-sistema immuni			
		Sensittività eċċessiva ¹¹	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Žieda fil-piż ¹	Livelli gholja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli gholja ta' glucose ⁴ Livelli gholja ta' trigliċeridi ^{2,5} Glikosurja Žieda fl-aptit	Żvilupp jew aggravar tad-diabete, xi kullant assoċjata ma' ketoacidozi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sonnolenza	Sturdament Akatizja Parkinsoniżmu ⁶ Diskinezja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-magħġoranza tagħhom kien rrapportat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskinezja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
		Epistassi ⁹	
Disturbi fil-qalb			
		Bradikardija QTc imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-gharrieda (ara sezzjoni 4.4) ¹¹
Disturbi vaskulari			

Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluż l-emboliżmu pulmonari u t-trombozi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)	
Disturbi gastro-intestinali			
	Effetti antikolinergici ħfief u li jghaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹	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	
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue			
	Artralġja ⁹		Rabdomijolizi ¹¹
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			
		Inkontinenza urinarja, żammija ta' urina Reazzjoni urinarja ¹¹	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
	Disfunzjoni ta' erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis ta' 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 ġeneralni u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
	Astenja Gheja Edima Deni ¹⁰		
Investigazzjonijiet			
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ <u>Gamma Glutamyltransferase għoli</u> ¹⁰ <u>Uric Acid għoli</u> ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali	
			Mhux magħruf

Kondizzjonijiet ta' waqt it-tgala, il-hlas u wara l-hlas			
			Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara sezzjoni 4.6)

¹ Giet osservata zieda 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' tul ta' żmien ta' 47 gurnata), zieda 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 (għallinqas 48 ġimgha), il-pazjenti li ziedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom 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-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.

⁶ 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-placebo. 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 dettaljat dwar passat pre-ezistenti ta' disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax jiġi konkluż li olanzapine jipproduċi anqas diskinezja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

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

⁸ F'studji kliniċi li dawn sa 12-il ġimgha, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-ogħla limitu tal-margni 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 baqghu taht il-livell ta' darbtejn l-ogħla limitu tal-margni normali.

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

¹⁰ Kiġevalwat 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 perijodu twil ta' żmien (għallinqas 48 ġimgha)

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tibdil avvers, klinikament sinifikanti fiż-żieda fil-piż, fil-glucose, fil-kolesterol totali/LDL/HDL jew trigliċeridi 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 kważi 6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, trattament b'olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza oghla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara wkoll 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 komunement osservati.

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikozi dovuta għal mediċina (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 rrizultat f'inċidenza ta' newtropenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jista' jkun il-livell għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irrizulta f'żieda fil-livelli (> 10%) ta' roġħda, nixfa fil-ħalq, żieda fl-aptit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll komunement rappurtat. Waqt trattament b'olanzapine flimkien ma' lithium jew valproate, żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem seħħet f' 17.4% tal-pazjenti waqt it-trattament akut (sa 6 ġimghat). Trattament b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju ieħor f'pazjenti b'mard bipolari kien assoċjat 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 ġewx imwettqa studji kliniċi magħmulin biex iqabblu ma' adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti giet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tigbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'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 sseħħ aktar frekwentement f'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 perijodu ta' żmien (għallinqas 24 ġimgha) milli b'espożizzjoni għal perijodu qasir ta' żmien.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissrakomuni ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni ħafna: Żieda fil-piż¹³, livelli elevati ta' trigliceridi¹⁴, **żieda fl-aptit.**

Komuni: Livelli għolja ta' kolesterol¹⁶

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: Sedazzjoni (inklużi: ipersomnja, letargija, sedazzjoni, sonnolenza).

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Ħalq xott

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni ħafna: Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet

Komuni ħafna: Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma¹⁶.

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' tul ta' żmien 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'espożizzjoni fit-tul (għallinqas 24 ġimgha),

89.4 % ziedu ≥ 7 %, 55.3 % ziedu ≥ 15 % u 29.1 % ziedu ≥ 25 % mil-linja bażi tal-piż tal-gisem tagħhom.

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-trigliceridi 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 hafna.

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

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Sintomi komuni hafna meta ittiehdet doża eċċessiva ($>10\%$ incidenza) jinkludu takipnija, agitazzjoni/aggressività, diżartrija, 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-konvulzjoni, koma, possibilmement Sindromu Newrolettiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demg għolja jekk baxxa, taħbit tal-qalb irregolari ($<2\%$ tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Għal irrapportati każijiet fatali b' dozi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ ta' pazjent baqa' haj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine mehud b'mod irran..

L-immaniggar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Remettar sfurzat mhux rakkomandat. Jistgħu jkunu ndikati l-miżuri tas-soltu għall-immanigar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil gastriku, tehid ta' faham attiv). It-tehid flimkien mal-faham attiv wera li jnaqqas il-biodisponibilità orali ta' olanzapine b' 50% sa 60%.

Trattament sintomatiku u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skond il-qagħda klinika, inkluż it-trattament għal pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimatiċi b' attività beta-agonista għax l-istimulazzjoni beta tista' tagħgrava l-pressjoni baxxa. Huwa neċessarju l-monitoraġġ kardjovaskulari biex tinduna b'taħbit irregolari tal-qalb li jista' jsehh. Għandha tkompli s-superviżjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ jkompli sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRIETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Grupp farmako-terapewtiku:: diazepines, oxazepines u thiazepines, kodiċi ATC N05A H03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine hija sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdata li turi 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 adrenerġiċi; 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-istumulazzjoni tan-newroni dopaminergici mesolimbici (A10), waqt li kellu ftit effetti fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni motorjali. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' hrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'dozi anqas minn dawki li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effetti motorju mhux mixtieq. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi oħra, olanzapine iżid ir-rispons f'test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine ipproduċa okkupanza 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 skizofreniċi wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom okkupanza 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 għandhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, f'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 skond 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'dizordni ta' manija jew dizordni bipolari b'episodju mhallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-placebo u għal valproate semisodium (divproex) fit-tnaqqis ta' sintomi manijaċi f'aktar minn 3 ġimgħat. Olanzapine wera wkoll riżultati effikaċji li jstgħu 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 trattati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żjieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat f'tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

Fi studju ta' 12-il xahar ta' prevenzjoni u rikorrenza f'pazjenti b'episodju ta' manija, li kienu diġà ikkontrollati 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 uriet ukoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-placebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakk godda ta' manija kif ukoll f'attakk godda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 18-il xahar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbgħad mqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew l-lithium waħdu. Olanzapine kien statistikament mhux inferjuri għall-lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

Fi studju ta' 18-il xahar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mhallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdata (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew l-valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għall-lithium jew għall-valproate waħdu b'reżultati jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skond il-kriterji (dijanostiċi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena) hija limitata għal dejta dwar l-effikaċja għal żmien qasir fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolesxenti. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/għurnata. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolesxenti ziedu 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 prolaktin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolesxenti milli fl-adulti. M'hemmx

taghrif dwar il-manteniment ta' l-effett u hemm taghrif limitat dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine hija assorbita sew wara li tittiehed mill-halq, tilhaq l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-biodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine hija metabolizzata fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodotti metaboliku li l-aktar jiċċirkola huwa 10-N- glukoronide, li ma jaqsamx il-barriera bejn id-demm u l-moħħ. L-enzimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontrobwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn deheru sinifikatament anqas l-attività farmakologika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-animali. L-attività farmakologika predominanti għerja 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 ta' l-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' 33.4 siegħa) u t-tneħħija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/hr). 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/gurnata ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversari.

F'pazjenti femminili f'paragun ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni għet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 22.3 sigħat) u t-tneħħija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/hr). Madankollu, olanzapine (5-20 mg) wera profitt 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/hr). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wieħed u iehor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Mipkepp

F'pazjenti li jpejpu u għandhom disfunzjoni tal-fwied hafifa, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja (39.3 siegħa) twalet u t-tneħħija (18.0 l/hr) tnaqqset bħal f'pazjenti b'saħħithom li ma jpejpux (48.8 siegħa u 14.1 l/hr, rispettivament).

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

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 jpejpux f'paragun ma' dawk li jpejpu. Madankollu, l-impatt ta' l-età, is-sess, jew tat-tipip 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, Ġappunizi, 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 iehor 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 wahda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettici qawwija: attività baxxa, koma, roġha, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żjeda tal-piż. Id-doži medjanji jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehded u iehor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felhu doži orali b'wahdiet sa 100 mg/kg mingħajr mortalità. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni, atassja, roġha, żjeda fir-rata tal-qalb, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-ghajnejn u l-anoreksja. Fix-xadini, doži orali b'wahdiet sa 100 mg/kg irriżultaw f'prostrazzjoni u, f'doži oghla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' doži repetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti dominanti kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u diżordnijiet periferali ematoloġici. Żvilupp ta' tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mmanegjati b'doži għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis tal-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 fl-ikel speċifiku, 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 ittrattati b'3 jew 10 mg/kg/gurnata (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-demm 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 kellha ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-hila ta' tghammir tal-firien ta' sess maskili. Iċ-ċikl 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.

Mutaġenicità

Olanzapine ma ikkawżatx mutaġenicità jew klastoġenicità 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*.

Kanċeroġenicità

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

IL-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate,
Maize starch
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

IL-kisja tal-pillola

Opadry II White li fiha:
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Polyethylene glycol 3000
Glycerol triacetate

6.2 Inkompattibilitajiet

Ma jghoddux f'dan il-każ

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fil-pakkett originali.
Ahżen f'temperatura taħt 30°C.

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

Strixxi tal-folji ta' l-aluminju iffurmati fil-ksir f'kaxxi tal-kartun ta' 28 jew 56 pillola f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Essex
Saffron
KF10 9NW
Ir-Renju Unit

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

EU/1/07/426/003 - Olanzapine Cipla – 5 mg – pilloli miksija – 28 pillola, kull kaxxa
EU/1/07/426/004 - Olanzapine Cipla – 5 mg – pilloli miksija – 56 pillola, kull kaxxa

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Novembru 2007

Data ta' l-aħħar tiġdid: 01 Ottubru 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Cipla 7.5 mg pilloli miksija

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija fiha 7.5 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola miksija fiha 242 mg lactose monohydrate
Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija

Pilloli bojod, tondi, bikonvessi, miksija b' 'OLZ 7.5' imnaqqxa fuq naħa waħda u 'CIP' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine hija indikata għat-trattament tal-iskizofrenja.

Olanzapine hija effettiva biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni għat-trattament tal-bidu.

Olanzapine hija indikata għat-trattament ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li l-episodju ta' manija tagħhom irreaġixxa għat-trattament ta' olanzapine, olanzapine hija indikata 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 rakkomandata għal olanzapine hija 10 mg/għurnata.

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

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rakkomandata tal-bidu hija 10 mg/għurnata. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun trattat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju għdid ta' manija, imħallat, jew ta' depressjoni, it-trattament b' olanzapine għandu jitkompla (bl-aħjar użu tad-doża skond il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu trattati s-sintomi tal-burdata, kif indikat klinikament.

Waqt it-trattament għas-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/għurnata. Żjeda għal doża akbar mid-dża tal-bidu rakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa. Olanzapine tista' tingħata fuq l-ikel jew fuq stonku vojta għax l-assorbiment ma jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta titwaqqaf olanzapine.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taht it-18-il sena peress li m'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, gie 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).

Pazjenti anzjani

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

Pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku

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

Sess

Id-doża tal-bidu u l-firxa tad-doża m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal pazjenti nisa f'paragun ma' pazjenti rġiel.

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.

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

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Waqf trattament bl-antipsiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet għal kull jum. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament

Olanzapine mhux approvat għat-trattament tal-psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament u mhux irrakkomandat għall-użu f'dan il-grupp partikolari ta' pazjenti, dovut għal zieda 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 fil-komportament, kien hemm zieda ta' darbtejn akbar fl-inċidenza ta' imwiet fil-pazjenti ttrattati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti ttrattati bil-placebo (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 tat-trattament. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal zieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wiehed jibla', is-sedazzjoni, il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż pulmonite, bil-jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkometanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oghla f'dawk ittrattati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti ttrattati bil-placebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE eż puplesija, attacchi iskemiċi momentanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm zieda ta' 3 darbtejn akbar ta' CVAE

f'pazjenti ttattati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti ttrattati bil-placebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivamente). Il-pazjenti kollha ttrattati 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 imhallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' trattament b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux rakkomandat l-użu ta' olanzapine fit-trattament 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 hafna u aktar ta' spiss milli bil-placebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-placebo fit-trattament tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa u l-aktar effettiva tal-medicini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq id-dożi ta' l-aktar baxxa ta' medicini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b' 2.5 mg/gurnata u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/gurnata ibbażat fuq il-gudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti medicinati antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew rrapportati 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, dijaforezi, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajolizi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jidher sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u minghajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-medicini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demem u/jew żvilupp jew tahrir tal-dijabete xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inkluż xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, ġiet rapurtata żjieda fil-piż tal-gisem u din tista' tkun fattur ta' predisposizzjoni. Skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq ez. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 2-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b' sustanzi antipsikotiċi, inkluż OLANZAPINE CIPLA, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifaġġa u debbulizza) u pazjenti b'd-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 ez. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livell tax-xahmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo, 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 kliniku xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xahmijiet fid-demem u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xahmijiet. Pazjenti kkurati b' sustanzi antipsikotiċi, inkluż OLANZAPINE CIPLA, għandhom jiġu ċekkjati b'mod regolari għal-ippidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna ez. fil-linja bażi, 12-il ġimgha 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 inċidenza baxxa ta' grajjiet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, għandha tittiehed kawtela meta jkun preskritt għall-pazjenti b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni epatika

Livelli gholja ta' aminotransferases tal-fwied, ALT, AST, temporanji u minghajr sintomi kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Għandha tittiehed kawtela u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'livelli gholja ta' ALT u/jew AST, f'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' indeboliment tal-fwied, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm minn qabel u huma assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini potenzjalment tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjosi ta' l-epatite (inkluż hsara fil-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew imħallta), il-kura b'olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropsenja

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti b' numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofili għal kwalunkwe raġuni, daww il-pazjenti li qed jiehdu xi medicini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropsenja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi medicina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, trattament bir-raġġi jew kimoterapija u f'pazjenti b' kundizzjonijiet b' numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b' xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsenja kienet rappurtata biss meta olanzapine u l-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 (kondizzjoni fil-QT skond Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] f' 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, bħal b'antipsikotiċi oħra, għandha tittiehed kawtela meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment f'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 $< 1\%$) kienet 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 b'skizofrenija ħafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziti għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u meħuda f'fatturi ta' prevenzjoni.

Attività tas-CNS ġenerali

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

Akċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom passat ta' akċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jibaxxu l-limitu ta' l-akċessjonijiet. Akċessjonijiet ġew irrappurtati li sehhew b'mod mhux komuni f'pazjenti trattati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, passat ta' akċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal akċessjonijiet kienu rappurtati.

Diskajneżja Tardiva

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

diskajneżja 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 jorogħu wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Bħal b'antipsikotiċi oħra, huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demm tkun meħuda perijodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għal 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 jiehdu olanzapine. F'studju retrospettiv ta' osservazzjoni f'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 minn numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn 11-13 u 14-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin. L-effetti fit-tul assoċjati ma' dawn l-avvenimenti ma ġewx studjati u għadhom mhux magħrufa (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Lactose

Il-pilloli OLANZAPINE CIPLA fihom l-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, ta' nuqqas tal-Lapp lactase jew ta' nuqqas fl-assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Potenzjal t'interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine hija metabolizzata b' CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkagunaw jew jinibixxu din l-isoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metabolizmu ta' olanzapine jista' jiġi kkawżat mit-tipji u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Giet osservata żjieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine minn ġisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żjieda fid-doża ta' olanzapine jekk din tkun meħtieġa (ara Sezzjoni 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metabolizmu ta' olanzapine. Iz-żjieda medja f' olanzapine C_{max} wara t-tehid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iz-żjieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacin. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibbiltà mnaqqsa

Faham attivat inaqas il-biodisponibilità ta' olanzapine li tittiehed mill-halq b' 50 sa 60% u għandu jittiehed għal ta' l-inqas saġtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), dozi b' waħdiet t' 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 l-effetti ta' l-antagonisti ta' dopamine diretti jew indiretti.

Olanzapine ma jinibixxi l-iżoenzimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vitro* 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 tal-valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-CNS ġenerali

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jieħdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux rakkomandat 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 it-trattament b' olanzapine. Madankollu, minhabba li l-esperjenza fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandha tintuża 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 idur, wara l-ġhoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, heġġa, skumdita respiratorja, jew disturb fit-tmiġ. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studji fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-halib tas-sider. Il-konċentrazzjoni medja li studju stabbli tat-trabi kienet stimata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddawx tarbija jekk qed jieħdu olanzapine.

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

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati 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 gholja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliceridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, zieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtrogenija (ara sezzjoni 4.4), diskinezja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, zieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied li ma jurux sintomi u li huma momentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġia, zieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell gholi ta' gamma glutamyltransferase, livell gholi ta' aċtu uriku, livell gholi 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 skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas 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 magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mill-informazzjoni li hemm disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
	Eosinofilja Lewkopenja ¹⁰ Newtrogenja ¹⁰		Tromboċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni			
		Sensittività eċċessiva ¹¹	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Zieda fil-piż ¹	Livelli gholja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli gholja ta' glucose ⁴ Livelli gholja ta' trigliceridi ^{2,5} Glikosurja Zieda fl-aptit	Grupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sonnolenza Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskinezja ⁶		Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rappurtat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskinezja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) Diskinezja tardiva Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
		Epistassi ⁹	
Disturbi fil-qalb			
		Bradikardija QTc 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-trombozi tal-vini fil-fond) (ara sezzjoni 4.4)	
Disturbi gastro-intestinali			
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹	Pankreatite ¹¹
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tghaddi malajr, speċjalment fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epatite inkluż mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kalcistolitiku jew ta' mnejn flimkien ¹¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopecia	
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue			
	Artralġia ⁹		Rabdomijolizi ¹¹
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			
		Inkontinenza urinarja, żamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
	Disfunzjoni tal-erezzjoni u irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Hrug eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
	Astenja Gheja Edima Deni ¹⁰		
Investigazzjonijiet			
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ <u>Gamma Glutamyltransferase għoli</u> ¹⁰ <u>Uric Acid għoli</u> ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali	

			Mhux maghruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas			
			Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara sezzjoni 4.6)

¹ Giet osservata zieda 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' tul ta' żmien ta' 47 ġurnata), zieda 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 (għallinqas 48 ġimgha), il-pazjenti li ziedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom kienu komuni hafna (64.4 %, 31.7 % u 12.3 % rispettivament).

² Iż-zidiet 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-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.

⁶ 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-placebo. Pazjenti kkurati b' olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatiżja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata ma' dożi titrati ta' halooperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pre-ezistenti ta' disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax jiġi konkluż li olanzapine jipproduċi anqas distoniżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

⁷ Ġew irrapportati sintomi akuti bħal għaraq, insomnja, roghda, ansjetà, tqalligh u rimettar meta olanzapine jitwaqqa' daqqa.

⁸ F' studji kliniċi fid-Damu sa 12-il ġimgha, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-oghla limitu tal-margni 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 baqghu taht il-livell ta' darbtejn l-oghla limitu tal-margni 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 perijodu twil ta' żmien (għallinqas 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 kważi 6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, trattament b'olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza oġġla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara wkoll 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-allucinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu komunement osservati.

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikozi dovuta għal medicina (agonist ta' dopamine) assoċjata ma' marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-allucinazzjonijiet, kien 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 rrizultat f'inċidenza ta' newtopenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju għal jkun livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irrizultat f'żieda fil-livelli (>10%) ta' roġħda, nixfa fil-ħalq, żieda fl-aptit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll komunement rappurtat. Waqt trattament b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, żieda ta' ≥ 7% mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem seħhet f' 17.4% tal-pazjenti waqt trattament akut (sa 6 ġimgħat). Trattament b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju iehor f'pazjenti b'mard bipolar kien assoċjat ma' żieda ta' ≥ 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 ġewx imwettqa studji kliniċi magħmulin biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti giet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tigbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'frekwenza akbar f'pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) minn f'pazjenti adulti jew reazzjonijiet avversi li ġew identifikati biss waqt studji kliniċi ta' termini qosir f'pazjenti adolexxenti. Żieda fil-piż klinikament sinifikanti (≥ 7%) tidher li sseħħ 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 perijodu twil ta' żmien (għallinqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perijodu qasir ta' żmien.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma miżsura kif ġej: Komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10).

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni ħafna: Żieda fil-piż¹³, livelli elevati ta' trigliceridi¹⁴, **żieda fl-aptit**.

Komuni: Livelli għolja ta' kolesterol¹⁵

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: Sedazzjoni (inkluzi: ipersomnija, letargija, sedazzjoni, sonnolenza).

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Ħalq xott

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni ħafna: Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet

Komuni ħafna: Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma¹⁶.

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' tul ta' żmien ta' 22 ġurnata), żieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem (kg) kienet komuni hafna (40.6 %), $\geq 15\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni (7.1 %) u $\geq 25\%$ kienet komuni (2.5 %). B'esperjenzi fit-tul (għallinqas 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 tagħhom.

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-trigliceridi 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 hafna.

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

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

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

Sintomi ohra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulzjoni, koma, possibilmment Sindromu Newrolettiku Mahinn, 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. Ġew rappurtati każijiet fatali b' dozi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa' haġ wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine mshud b'mod orali..

L-immaniġġar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Remettar sfurzati mhux rakkomandat. Jistgħu jkunu ndikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġġar ta' doża eċċessiva (li huma l-hasil gastriku, tehid ta' faham attivati). It-tehid flimkien mal-faham attivati wera li jnaqqas il-biodisponibilità orali ta' olanzapine b' 50% sa 60%.

Trattament sintomatiku u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skond il-qagħda klinika, inkluż it-trattament għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi ohra simpatomimatiċi 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. Għandha tkompli s-supervizjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ jtkompla sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmako-terapewtiku: diazepines, oxazepines u thiazepines, kodiċi ATC N05A H03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine hija sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdata li turi profil farmakoloġiku 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 kolinerġiċi M₁-M₅; α_1 adrenerġiċi; 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 effetti fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni motorjali. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' hrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'dożi anqas minn dawh li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effetti motorju mhux mixtieq. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi oħra, olanzapine iżid ir-rispons f'test anksjolitiku.

Fi studju b'doża wahda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine ipproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wieded SPECT f'pazjenti skizofreniċi wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom okkupanza 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 għandhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, f'sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofrenja, ta' manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbi relatati oħra li kien jinkludi 1,481 pazjent li kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' puntegg ta' 16.6 minn 18 fil-bidu tal-kura skond l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-puntegg ta' l-atteggjament bejn il-bidu u fl-aħhar 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 u emisodium (divaproex) fit-tnaqqis ta' sintomi manijaċi f'aktar minn 3 ġimghat. Olanzapine wera wkoll riżultati effikaċji li jistghu jiġu kumparati ma' haloperidol fit-termini tal-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni sintomatika minn manija u depressjoni f' 6 u 12-il ġimgha. Fi studju ta' terapija ta' pazjenti trattati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimghatejn, iż-żjieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimghat irriżultat f'naqqas 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 b'olanzapine, imbagħd 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 uriet ukoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki ġodda ta' manija kif ukoll f'attakki ġodda ta' depressjoni.

Fi t-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbgħad mqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew il-lithium wahdu. Olanzapine kien statistikament mhux inferjuri għall-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-burdata (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew l-valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għall-lithium jew għall-valproate wahdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skond il-kriterji (dijanostiċi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena) hija limitata għal dejta dwar l-effikaċja għal żmien qasir 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/ġurnata. 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 tagħrif dwar il-manteniment ta' l-effett u hemm tagħrif limitat dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine hija assorbita sew wara li tittiehed mill-halq, tilhaq l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jiġix affetwat mill-ikel. Il-biodisponibilità assoluta u relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma kienitx determinata.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine hija metabolizzata fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jiċċirkola huwa 10-N- glukoronide, li ma jaqsaqx il-banji u bejn id-demm u l-mohħ. L-eżimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontrollaw il-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn użur sinifikatament anqas l-attività farmakologika *in vivo* milli olanzapine 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 ta' l-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 paragun ma' 33.8 siegħa) u t-tnehhija tnaqqset (17.5 paragun ma' 18.2 l/hr). 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/ġurnata ma kienx assoċjat ma' xi promissur distint ta' avvenimenti avversi.

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

Indikoliment renali

F'pazjenti b'mard tal-kliwi (tnehhija 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/hr). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wieħed u ieħor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Min ipejjep

F'pazjenti li jpejpu u għandhom disfunzjoni tal-fwied hafifa, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja (39.3 siegħa) twalet u t-tnehhija (18.0 l/hr) tnaqqset bħal f'pazjenti b'saħħithom li ma jpejpu (48.8 siegħa u 14.1 l/hr, rispettivament).

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

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-tipji fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

Fi studju ta' pazjenti kawkażi, Ġappunizi, 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 iehor 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-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettici qawwija: attività baxxa, koma, roġha, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żjeda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehded u iehor 210 mg/kg (grieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felhu doži orali b'wahdiet sa 100 mg/kg mingħajr mortalità. Sinjali kliniċi inkluđew sedazzjoni, atassja, roġha, żjeda fir-rata tal-qalb, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-ghajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, doži orali b'wahdiet sa 100 mg/kg irriżultaw f'prostrazzjoni u, f'doži oghla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' doži repetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-grieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti li ippredominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u d-żgħiriet 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 inkluđew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru u tibdiliet morfoloġiċi fl-epitilju tal-vagina u fis-sda.

Tossiċità ematologiċa

Effetti fuq il-parametri ematologiċi nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-grieden u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabt l-ebda prova ta' tossiċità tal-mudullun. Newtropenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw minn klieb ittrattati b' 8 jew 10 mg/kg/gurnata (espożizzjoni totali ta' olanzapine [erja taht il-kurva] f'12 sa 15-il darba aktar minn dik ta' raġel mogħti doża ta' 12 mg). Fi klieb fejn l-għadd taċ-ċelluli tad-demm 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 kellha 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 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*.

Kanċeroġeniċità

Ibbażat fuq riżultati ta' studji fuq il-grieden u l-firien, kien konkluż li olanzapine mhuwiex kanċeroġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate,
Maize starch
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Opadry II White li fih:
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Polyethylene glycol 3000
Glycerol triacetate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jghoddux f'dan il-każ

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali.
Aħżen f'temperatura taħt 30°C.

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

Strixxi tal-folji ta' l-aluminju riformati fil-ksieh f'kaxxi tal-kartun ta' 28 jew 56 pillola f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħigiġie speċjali.

DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Ir-Renju Unit

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

EU/1/07/426/005 - Olanzapine Cipla – 7.5 mg – pilloli miksija – 28 pillola, kull kaxxa
EU/1/07/426/006 - Olanzapine Cipla – 7.5 mg – pilloli miksija – 56 pillola, kull kaxxa

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Novembru 2007

Data ta' l-aħhar tiġdid: 01 Ottubru 2012

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/>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TPRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Cipla 10 mg pilloli miksija

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija fiha 10 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola miksija fiha 322.6 mg lactose monohydrate
Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija

Pilloli bojod, tondi, bikonvessi, miksija b' 'OLZ 10' imnaqqxa fuq naħa waħda u 'NCE' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine hija indikata għat-trattament tal-iskizofrenja.

Olanzapine hija effettiva biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni għat-trattament tal-bidu.

Olanzapine hija indikata għat-trattament ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li l-episodju ta' manija tagħhom irreaġixxa għat-trattament ta' olanzapine, olanzapine hija indikata 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 rakkomandata għal olanzapine hija 10 mg/gurnata.

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

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rakkomandata tal-bidu hija 10 mg/gurnata. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu olanzapine biex ikun trattat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju gdid ta' manija, imħallat, jew ta' depressjoni, it-trattament b' olanzapine għandu jitkompla (bl-aħjar użu tad-doża skond il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu trattati s-sintomi tal-burdata, kif indikat klinikament.

Waqt it-trattament għas-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/gurnata. Żjeda għal doża akbar mid-dża tal-bidu rakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa. Olanzapine tista' tingħata fuq l-ikel jew fuq stonku vojta għax l-assorbiment ma jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta titwaqqaf olanzapine.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taht it-18-il sena peress li m'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, għe 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).

Pazjenti anzjani

Doża anqas tal-bidu (5 mg/gurnata) mhux indikata normalment imma għandha tigi kkunsidrata għal dawk li għandhom 65 jew fuqhom meta fatturi kliniċi jindikaw hekk (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku

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

Sess

Id-doża tal-bidu u l-firxa tad-doża m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal pazjenti nisa f'paragun ma' pazjenti riġiel.

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.

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

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waqf trattament bl-antipsikoċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet għal kull ftit gimghat. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament

Olanzapine mhux approvat għat-trattament tal-psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, u mhux irrakkomandat għall-użu f'dan il-grupp partikolari ta' pazjenti, dovut għal zieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vascolari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-placebo (li kienu minn 6 sa 12-il gimgha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm zieda ta' darbtejn akbar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti ttrattati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti ttrattati bil-placebo (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 tat-trattament. Il-fatturi ta' riskju li jistghu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal zieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wiehed jibla', is-sedazzjoni, il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż pulmonite, bil-jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkormittanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oghla f'dawk ittrattati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti ttrattati bil-placebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE eż puplesija, attacchi iskemiċi momentanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm żieda ta' 3 darbiet akbar ta' CVAE f'pazjenti ttrattati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti ttrattati bil-plaċebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). Il-pazjenti kollha ttrattati 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 imhallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' trattament b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux rakkomandat l-użu ta' olanzapine fit-trattament tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamina 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 hafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-plaċebo fit-trattament 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' dopamina) u biex jibqgħu fuq l-istess medicini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b' 2.5 mg/gurnata u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/gurnata ibbażat fuq il-gudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti medicinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew rrapportati 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-pulz irregolari, takikardija, dijaforezi, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajolizi) 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-demem u/jew żvilupp jew tahrir tad-dijabete xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, ġiet rapurtata żjieda fil-piż tal-ġisem u għalhekk tista' tkun fattur ta' predisposizzjoni. Skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'sustanzi antipsikotiċi, inkluż OLANZAPINE CIPLA, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifagja u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jkunu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-aġġar. Il-piż għandu jiġi ċċekkja b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livell 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-demem u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xahmijiet. Pazjenti kkurati b'sustanzi antipsikotiċi, inkluż OLANZAPINE CIPLA, għandhom jiġu ċċekkja b'mod regolari għal-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgha 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 inċidenza baxxa ta' grajjiet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, għandha tittiehed kawtela meta jkun preskritt għall-pazjenti b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni epatika

Livelli gholja ta' aminotransferases tal-fwied, ALT, AST, temporanji u minghajr sintomi kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Għandha tittiehed kawtela u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'livelli gholja ta' ALT u/jew AST, f'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' indeboliment tal-fwied, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm minn qabel u huma assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini potenzjalment tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjosi ta' l-epatite (inkluż hsara fil-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew imħallta), il-kura b'olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropenja

Għandha tittiehed kawtela 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 newtropenja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi medicina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, trattament bir-raġġi jew kimoterapija u f'pazjenti b' kundizzjonijiet b' numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b' xi marda majeloproliferattiva. In-newtropenja kienet rappurtata biss meta olanzapine u l-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, roghda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (kondizzjoni fil-QT skond Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] f' 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, bħal b'antipsikotiċi oħra, għandha tittiehed kawtela meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment f'ranzjani, 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 $< 1\%$) kienet 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 b'skizofrenija hafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziti għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u meħuda f'fatti ta' prevenzjoni.

Attività tas-CNS ġenerali

Minhabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS għandha tittiehed kawtela meta dan jingħata flimkien ma' medicini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkohol. Minhabba li *in vitro* juri antaġoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Akċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom passat ta' akċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jibaxxu l-limitu ta' l-akċessjonijiet. Akċessjonijiet ġew irrappurtati li sehhew b'mod mhux komuni f'pazjenti trattati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, passat ta' akċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal akċessjonijiet kienu rappurtati.

Diskajneżja Tardiva

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

diskajneżja 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 johorġu wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Bħal b'antipsikotiċi oħra, huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demm tkun meħuda perijodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għal 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 jiehdu olanzapine. F'studju retrospettiv ta' osservazzjoni f'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 minn numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn 11-13 u 14-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin. L-effetti fit-tul assoċjati ma' dawn l-avvenimenti ma ġewx studjati u għadhom mhux magħrufa (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Lactose

Il-pilloli OLANZAPINE CIPLA fihom l-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, ta' nuqqas tal-Lapp lactase jew ta' nuqqas fl-assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Potenzjal t'interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine hija metabolizzata b' CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkagunaw jew jinibixxu din l-isoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metabolizmu ta' olanzapine jista' jiġi kkawżat mit-tipji u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Giet osservata żjieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine minn ġisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żjieda fid-doża ta' olanzapine jekk din tkun meħtieġa (ara Sezzjoni 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metabolizmu ta' olanzapine. Iż-żjieda medja f' olanzapine C_{max} wara t-tehid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żjieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacin. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibilità mnaqqsa

Faham attivat inaqas il-biodisponibilità ta' olanzapine li tittiehed mill-halq b' 50 sa 60% u għandu jittiehed għal ta' l-inqas saġhtejn qabel jew wara olanzapine.

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), dozi b' waħdiet t' 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 l-effetti ta' l-antagonisti ta' dopamine diretti jew indiretti.

Olanzapine ma jinibixxi l-iżoenzimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vitro* 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 tal-valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-CNS ġenerali

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jieħdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux rakkomandat 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 it-trattament b' olanzapine. Madankollu, minhabba li l-esperjenza fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandha tintuża 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 idur, wara l-ġhoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, heġġa, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studji fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-halib tas-sider. Il-konċentrazzjoni medja li studju stabbli tat-trabi kienet stimata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddawx tarbija jekk qed jieħdu olanzapine.

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

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati b'mod frekwenti (jidhru $f \geq 1\%$ tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, žieda fil-piż, eosinofilja, livelli gholja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, žieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtrogenija (ara sezzjoni 4.4), diskinezja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, žieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied li ma jurux sintomi u li huma momentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell gholi ta' gamma glutamyltransferase, livell gholi ta' aċtu uriku, livell gholi 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 skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn daww anqas 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 magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mill-informazzjoni li hemm disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
	Eosinofilja Lewkopenija ¹⁰ Newtrogenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹
Disturbi fis-sistema immuni			
		Sensittività eċċessiva ¹¹	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Žieda fil-piż ¹	Livelli gholja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli gholja ta' glucose ⁴ Livelli gholja ta' trigliċeridi ^{2,5} Glikosurja Žieda fl-aptit ¹¹	Żvilupp jew aggravar tad-diabete, xi kullant assoċjata ma' ketoacidozi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskinezja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-magħġoranza tagħhom kien rappurtat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskinezja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
		Epistassi ⁹	
Disturbi fil-qalb			
		Bradikardija QTc imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-gharrieda (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 gastro-intestinali			
	Effetti antikolinerġiċi ħfief u li jghaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott		Pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tghaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)	Nefha fl-addome ⁹	Epatite inkluż marra tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn (inklużi) ¹¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja	
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue			
	Artralġja ⁹		Rabdomijolizi ¹¹
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			
		Inkontinenza urinarja, zanna tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tanjisa	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 <u>Gamma Glutamyltransferase għoli</u> ¹⁰ <u>Uric Acid għoli</u> ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali	
			Mhux maghruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas			

			Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara sezzjoni 4.6)
--	--	--	--

¹ Giet osservata zieda 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' tul ta' żmien ta' 47 ġurnata), zieda 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 (għallinqas 48 ġimgha), il-pazjenti li ziedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom kienu komuni hafna (64.4 %, 31.7 % u 12.3 % rispettivament).

² Iz-zidiet 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-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.

⁶ 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' dozi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pre-ezistenti ta' disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax jiġi konkluż li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

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

⁸ F'studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgha, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-ogħla limitu tal-margni normali 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 kinitx kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-ogħla limitu tal-margni normali.

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

¹⁰ Kienet valwat 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 perijodu twil ta' żmien (għallinqas 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 kważi 6 xhur.

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, trattament b'olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza oġġla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara wkoll 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-allucinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu komunement osservati.

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikozi dovuta għal medicina (agonist ta' dopamine) assoċjata ma' marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-allucinazzjonijiet, kien 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 rrizultat f'inċidenza ta' newtopenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju ta' jkun livelli għolja ta' valproate fil-plażma. Olanzapine mogħti ma' lithium jew valproate irrizultat f'żieda fil-livelli (> 10%) ta' roġħda, nixfa fil-halq, żieda fl-aptit, u żieda fil-piż. Disturb fid-dikors kien ukoll komunement rappurtat. Waqt trattament b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, żieda ta' ≥ 7% mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem seħhet f' 17.4% tal-pazjenti waqt trattament akut (sa 6 ġimgħat). Trattament b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju iehor f'pazjenti b'mard bipolar kien assoċjat ma' żieda ta' ≥ 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 ġewx imwettqa studji kliniċi magħmulin biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti giet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tigbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'frekwenza akbar f'pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) minn f'pazjenti adulti jew reazzjonijiet avversi li ġew identifikati biss waqt studji kliniċi ta' terminu qasir f'pazjenti adolexxenti. Żieda fil-piż klinikament sinifikanti (≥ 7%) tidher li sseħħ 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 perijodu twil ta' żmien (għallinqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perijodu qasir ta' żmien.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mhux kif ġej: Komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni ħafna: Żieda fil-piż¹³, livelli elevati ta' trigliceridi¹⁴, **żieda fl-aptit**.

Komuni: Livelli għolja ta' kolesterol¹⁵

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: Sedazzjoni (inkluzi: ipersomnija, letargija, sedazzjoni, sonnolenza).

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Halq xott

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni ħafna: Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet

Komuni ħafna: Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma¹⁶.

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' tul ta' żmien ta' 22 ġurnata), zieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem (kg) kienet komuni hafna (40.6 %), $\geq 15\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni (7.1 %) u $\geq 25\%$ kienet komuni (2.5 %). B'espōżizzjoni fit-tul (għallinqas 24 ġimgha), 89.4 % ziedu $\geq 7\%$, 55.3 % ziedu $\geq 15\%$ u 29.1 % ziedu $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom.

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-trigliceridi 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 hafna.

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

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

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

Sintomi ohra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulzjoni, koma, possibilmment Sindromu Newrolettiku Mahinn, 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. Ġew rappurtati każijiet fatali b' dozi 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 mshud b'mod orali..

L-immaniġġar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Remettar sfurzati mhux rakkomandat. Jistgħu jkunu ndikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġġar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil gastriku, tehid ta' faħam attivati). It-tehid flimkien mal-faħam attivati wera li jnaqqas il-biodisponibilità orali ta' olanzapine b' 50% sa 60%.

Trattament sintomatiku u l-monitoraġġ tal-funzjoni ta' l-organi vitali għandhom isiru skond il-qagħda klinika, inkluż it-trattament għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi ohra simpatomimatiċi 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. Għandha tkompli s-supervizjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ jtkompla sakemm il-pazjent jirkupra.

PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmako-terapewtiku.: diazepines, oxazepines u thiazepines, kodiċi ATC N05A H03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine hija sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdata li turi 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

kolinerġiċi M_1 - M_5 ; α_1 adrenerġiċi; riċetturi histamine H_1 . 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-istumulazzjoni tan-newroni dopaminergċi mesolimbċi (A10), waqt li kellu ftit effetti fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni motorjali. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'dożi anqas minn dawki li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effetti motorju mhux mixtieq. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi oħra, olanzapine iżid ir-rispons f'test anksjolitiku.

Fi studju b'doża waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine ipproduċa okkupanza 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 skizofreniċi wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom okkupanza 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-komparazzjoni b'aktar minn 2,900 pazjenti skizofreniċi li għandhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kien assoċjat ma' titjib akbar, statistikament sinifikanti, f'sintomi negattivi kif ukoll pożittivi.

F'studju komparattiv, *double-blind* u multinazzjonali ta' skizofreniċi, li manifestazzjonijiet skizoaffettivi u disturbi relatati oħra li kien jinkludi 1,481 pazjenti, kellhom gravità differenti ta' l-assoċjati sintomi dipressivi (medja ta' punteġġ ta' 16.6 minn 0-20 fuq il-bidu tal-kura skond 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 semisodju (divaproex) fit-tnaqqis ta' sintomi manijaċi f'aktar minn 3 ġimgħat. Olanzapine wera wkoll irriżultati 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 trattati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żjieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat f'tnaqqis addizzjonali 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 b'olanzapine, imbagħd kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorità sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine uriet ukoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni ta' rikorrenza ta' manija kif ukoll f'attakki godda ta' manija u ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xahar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbgħad mqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew il-lithium waħdu. Olanzapine kien statistikament mhux inferjuri għall-lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fl-adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) hija limitata għal dejta dwar l-effikaċja għal żmien qasir fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolexxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa

20 mg/għurnata. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolessenti ziedu 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-adolessenti milli fl-adulti. M'hemmx tagħrif dwar il-manteniment ta' l-effett u hemm tagħrif limitat dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine hija assorbita sew wara li tittiehed mill-halq, tilhaq l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-biodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta'olanzapine kienet madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine hija fil-biċċa 'l kbira marbuta mal-albumina u ma tiddistribwixx għal glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine hija metabolizzata 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-eżimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontribwixxu għal-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn dehru sinifikatament anqas l'attività farmakoloġika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakoloġika 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 ta' l-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-tnehhija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/hr). 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/għurnata ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F'pazjenti femminili f'paragun ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni ġiet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tnehhija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/hr). 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 (tnehhija tal-kreatinina <10 ml/min) f'paragun ma' pazjenti b'saħħithom, ma kien 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/hr). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wieħed u ieħor 5% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

F'pazjenti li jpejpu u għandhom disfunzjoni tal-fwied hafifa, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja (39.3 siegħa) twalet u t-tnehhija (18.0 l/hr) tnaqqset bħal f'pazjenti b'saħħithom li ma jpejpux (48.8 siegħa u 14.1 l/hr, rispettivament).

Min ipejjep

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

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 jpejpux 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 kawkażi, Ġappunizi, 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 iehor 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' toossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettici qawwija: attività baxxa, koma, roġħda, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żjeda tal-piż. Id-dożi medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehded u iehor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felhu dozi orali b'wahdiet sa 100 mg/kg mingħajr mortalità. Sinjali kliniċi inkludew deazzjoni, atassja, roġħda, żjeda fir-rata tal-qalb, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-ghajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, dozi orali b'wahdiet sa 100 mg/kg irriżultaw f'prostrazzjoni u id-dozi oghla, telf parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' dozi repetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti li ippredominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u dizordnijiet periferali ematoloġici. Żvilupp tal-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'dozi 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'skull 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 ittattati b' 8 jew 10 mg/kg/gurnata (espożizzjoni totali ta' olanzapine [erja taħt il-kurva] hija 12 sa 15-m darba aktar minn dik ta' raġel mogħti doża ta' 12 mg). Fi klieb fejn l-għadd taċ-ċelluli tad-dm u 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 kienha ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-hila ta' tghammir tal-firien ta' sess maskili. Id-ċikli estruwi kienu affettwati b'dozi 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-frieh tal-firien mogħtija olanzapine, kienu osservati dewmien fl-iżvilupp tal-fetu u tnaqqis għal xi żmien fl-attività tal-frieh.

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*.

Kanċeroġeniċità

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate,
Maize starch
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Opadry II White li fiha:
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Polyethylene glycol 3000
Glycerol triacetate

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddux f'dan il-każ

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett originali.
Aħżen f'temperatura taħt 30°C.

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

Strixxi tal-folji ta' l-aluminju iffurmati li jkollha f'kaxxi tal-kartun ta' 7, 28 jew 56 pillola f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti ta' daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali

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

Cipla (EU) Limited
Millbrow House
Millbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Ir-Renju Unit

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

EU/1/07/426/007 - Olanzapine Cipla – 10 mg – pilloli miksija – 7 pillola, kull kaxxa
EU/1/07/426/008 - Olanzapine Cipla – 10 mg – pilloli miksija – 28 pillola, kull kaxxa

EU/1/07/426/009 - Olanzapine Cipla – 10 mg – pilloli miksija – 56 pillola, kull kaxxa

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Novembru 2007

Data ta' l-aħħar tiġdid: 01 Ottubru 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Cipla 15 mg pilloli miksija

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija fiha 15 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola miksija fiha 315 mg lactose monohydrate
Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija

Pilloli blu, ellittiċi, konvessi, miksija, b' 'NEO' imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Olanzapine hija indikata għat-trattament tal-iskizofrenja.

Olanzapine hija effettiva biex iżomm it-titjib kliniku waqt terapija kontinwa f'pazjenti li wrew reazzjoni għat-trattament tal-bidu.

Olanzapine hija indikata għat-trattament ta' episodju ta' manija moderat jew serju.

F'pazjenti li l-episodju ta' manija tagħhom kienet reagiġxa għat-trattament ta' olanzapine, olanzapine hija indikata 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 rakkomandata għal olanzapine hija 10 mg/għurnata.

Episodju ta' manija: Id-doża tal-bidu hija ta' 15 mg bħala doża waħda kuljum bil-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 rakkomandata tal-bidu hija 10 mg/għurnata. Għal-pazjenti li diġà qeghdin jiehdu olanzapine biex ikun trattat episodju ta' manija, kompli t-terapija b'istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju gdid ta' manija, imhallat, jew ta' depressjoni, it-trattament b' olanzapine għandu jitkompla (bl-aħjar użu tad-doża skond il-bżonn), b'terapija supplimentari biex ikunu trattati s-sintomi tal-burdata, kif indikat klinikament.

Waqt it-trattament għas-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/għurnata. Żjieda għal doża akbar mid-dża tal-bidu rakkomandata għandha tingħata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa. Olanzapine tista' tingħata fuq l-ikel jew fuq stonku vojta għax l-assorbiment ma jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta titwaqqaf olanzapine.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taht it-18-il sena peress li m'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, gie 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).

Pazjenti anzjani

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

Pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku

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

Sess

Id-doża tal-bidu u l-firxa tad-doża m'għandhomx għalfejn jinbidlu normalment għal pazjenti nisa f'paragun ma' pazjenti rġiel.

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.

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

(Ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Waqf trattament bl-antipsiċi, titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandu mnejn isir fuq medda ta' diversi granet għal kull jum. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati sew waqt dan il-perjodu.

Psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament

Olanzapine mhux approvat għat-trattament tal-psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament u mhux irrakkomandat għall-użu f'dan il-grupp partikolari ta' pazjenti, dovut għal zieda 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 psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm zieda ta' darbtejn akbar fl-inċidenza ta' imwiet fil-pazjenti ttrattati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti ttrattati bil-placebo (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 tat-trattament. Il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal zieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' > 65 sena, id-diffikulta biex wiehed jibla', is-sedazzjoni, il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż pulmonite, bil-jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkormittanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oghla f'dawk ittrattati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti ttrattati bil-placebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE eż puplesija, attakki iskemiċi momentanji) inklużi l-imwiet. Kien hemm zieda ta' 3 darbtejn akbar ta' CVAE

f'pazjenti ttattati b'olanzapine, meta mqabblin ma' pazjenti ttrattati bil-placebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivamente). Il-pazjenti kollha ttrattati 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 imhallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' trattament b'olanzapine. L-effikaċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux rakkomandat l-użu ta' olanzapine fit-trattament 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 hafna u aktar ta' spiss milli bil-placebo (ara sezzjoni 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-placebo fit-trattament tas-sintomi psikotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa u effettiva tal-mediċini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq id-doża ta' mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b' 2.5 mg/gurnata u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/gurnata 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 rrapportati 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, dijaforezi, u tahbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jidher 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 tahrir tal-dijabete xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inkluż xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, ġiet rapurtata żjieda fil-piż tal-gisem u din tista' tkun fattur ta' predisposizzjoni. Skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq ez. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 2-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b' sustanzi antipsikotiċi, inkluż OLANZAPINE CIPLA, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifaġġa u debbulizza) u pazjenti b'd-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 ez. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livell tax-xahmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo, 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 kliniku xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xahmijiet fid-demem u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xahmijiet. Pazjenti kkurati b' sustanzi antipsikotiċi, inkluż OLANZAPINE CIPLA, għandhom jiġu ċekkjati b'mod regolari għal-ippidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna ez. fil-linja bażi, 12-il ġimgha 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 inċidenza baxxa ta' grajjiet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, għandha tittiehed kawtela meta jkun preskritt għall-pazjenti b'ipertrofija tal-prostata, jew b'ileus paralitiku u kundizzjonijiet relatati.

Funzjoni epatika

Livelli gholja ta' aminotransferases tal-fwied, ALT, AST, temporanji u minghajr sintomi kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Għandha tittiehed kawtela u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'livelli gholja ta' ALT u/jew AST, f'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' indeboliment tal-fwied, f'pazjenti b'kundizzjonijiet li kienu hemm minn qabel u huma assoċjati ma' riżerva funzjonali limitata tal-fwied, u f'pazjenti li qed ikunu kkurati b'medicini potenzjalment tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjosi ta' l-epatite (inkluż hsara fil-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew imħallta), il-kura b'olanzapine għandha titwaqqaf.

Newtropenja

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti b' numru baxx ta' lewkoċiti u/jew numru baxx taċ-ċelluli newtrofilu għal kwalunkwe raġuni, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi medicini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropenja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi medicina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, trattament bir-raġġi jew kimoterapija u f'pazjenti b' kundizzjonijiet b' numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b' xi marda majeloproliferattiva. In-newtropenja kienet rappurtata biss meta olanzapine u l-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, roghda, ansjetà, tqalligh, jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (kondizzjoni fil-QT skond Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] f' 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, bħal b'antipsikotiċi oħra, għandha tittiehed kawtela meta olanzapine jingħata ma' medicini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment f'ranzjani, 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 $< 1\%$) ġew irrappurtati 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 b'skizofrenija hafna drabi jipprezentaw b'fatturi ta' riskju akkwiziti għat-tromboemboliżmu fil-vini, il-fatturi possibbli kollha ta' riskju ta' VTE eż. l-immobilizzazzjoni tal-pazjenti, għandhom jiġu identifikati u meħuda f'azzjoni ta' prevenzjoni.

Attività tas-CNS ġenerali

Minhabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS għandha tittiehed kawtela meta dan jingħata flimkien ma' medicini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkohol. Minhabba li *in vitro* juri antaġoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom passat ta' aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jibaxxu l-limitu ta' l-aċċessjonijiet. Aċċessjonijiet ġew irrappurtati li sehhew b'mod mhux komuni f'pazjenti trattati b'olanzapine. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, passat ta' aċċessjonijiet jew fatturi ta' riskju għal aċċessjonijiet kienu rappurtati.

Diskajneżja Tardiva

Fi studji komparattivi li damu sena jew anqas, olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza mnaqqsa ta' diskajneżja f'riżultat tat-trattament b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskajneżja tardiva jiddependi b'espazzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta'

diskajneżja 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 johorġu wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

Pressjoni baxxa mal-waqfien giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Bhal b'antipsikotiċi oħra, huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demm tkun meħuda perijodikament f'pazjenti l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għal 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 jiehdu olanzapine. F'studju retrospettiv ta' osservazzjoni f'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 inkluzi f'analisi minn numru ta' studji.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fil-kura tat-tfal u adolexxenti. Studji f'pazjenti bejn 11-13 u 14-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin. L-effetti fit-tul assoċjati ma' dawn l-avvenimenti ma ġewx studjati u għadhom mhux magħrufa (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Lactose

Il-pilloli OLANZAPINE CIPLA fihom l-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, ta' nuqqas tal-Lapp lactase jew ta' nuqqas fl-assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Potenzjal t'interazzjonijiet ma' olanzapine

Minhabba li olanzapine hija metabolizzata b' CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkagunaw jew jinibixxu din l-izoenzima jistgħu jaffettwaw il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metabolizmu ta' olanzapine jista' jiġi kkawżat mit-tipji u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Giet osservata żjieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-gisem. Il-konsegwenzi kliniċi x'aktarx huma limitati, imma hija rakkomandata l-osservazzjoni klinika u tista' tiġi kkunsidrata żjieda fid-doża ta' olanzapine jekk din tkun meħtieġa (ara Sezzjoni 4.1).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metabolizmu ta' olanzapine. Iz-żjieda medja f' olanzapine C_{max} wara t-tehd ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iz-żjieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bhal ciprofloxacin. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibbiltà mnaqqsa

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

Fluoxetine (inibitur CYP2D6), dozi b' waħdiet t' 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 l-effetti ta' l-antagonisti ta' dopamine diretti jew indiretti.

Olanzapine ma jinibixxi l-iżoenzimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vitro* 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 tal-valproate huwa meħtieġ wara l-introduzzjoni ta' olanzapine ukoll.

Attività tas-CNS ġenerali

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol jew li jieħdu prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali .

Mhux rakkomandat 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 it-trattament b' olanzapine. Madankollu, minhabba li l-esperjenza fil-bniedem hija limitata, olanzapine għandha tintuża 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 idur, wara l-ghoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, heġġa, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

Fi studji fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-halib tas-sider. Il-konċentrazzjoni medja li studju stabbli tat-trabi kienet stimata li kienet 1.8% tad-doża ta' olanzapine fl-omm. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddawx tarbija jekk qed jieħdu olanzapine.

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

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati b'mod frekwenti (jidhru $f \geq 1\%$ tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, žieda fil-piż, eosinofilja, livelli gholja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.4), glukosurja, žieda fl-apetit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtrogenija (ara sezzjoni 4.4), diskinezja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinergici, žieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied li ma jurux sintomi u li huma momentanji (ara sezzjoni 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell gholi ta' gamma glutamyltransferase, livell gholi ta' aċtu uriku, livell gholi 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 skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas 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 magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mill-informazzjoni li hemm disponibbli).

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
	Eosinofilja Lewkopenija ¹⁰ Newtrogenija ¹⁰		Tromboċitopenija ¹¹
Disturbi fis-sistema immuni			
		Sensittività eċċessiva ¹¹	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Žieda fil-piż ¹	Livelli gholja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli gholja ta' glucose ⁴ Livelli gholja ta' trigliċeridi ^{2,5} Glikosurja Žieda fl-apetit ¹	Żvilupp jew aggravar tad-diabete, xi kullant assoċjata ma' ketoacidozi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskinezja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-magħġoranza tagħhom kien rappurtat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskinezja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara sezzjoni 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
		Epistassi ⁹	
Disturbi fil-qalb			
		Bradikardija QTc imtawwal (ara sezzjoni 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-gharrieda (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 gastro-intestinali			
	Effetti antikolinerġiċi ħfief u li jghaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹	Pankreatite ¹¹
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tghaddi malajr, speċjalment fil-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)		Epatite inkluż marra tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn minnhejn ¹¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopečja	
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue			
	Artralġja ⁹		Rabdomijolizi ¹¹
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
		Inkontinenza urinarja, zanna tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹	Eżitazzjoni urinarja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tanjasa	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 <u>Gamma Glutamyltransferase għoli</u> ¹⁰ <u>Uric Acid għoli</u> ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali	
			Mhux maghruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas			

			Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara sezzjoni 4.6)
--	--	--	--

¹ Giet osservata zieda 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' tul ta' żmien ta' 47 ġurnata), zieda 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 (għallinqas 48 ġimgha), il-pazjenti li ziedu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ u $\geq 25\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom kienu komuni hafna (64.4 %, 31.7 % u 12.3 % rispettivament).

² Iz-zidiet 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-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.

⁶ 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' dozi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pre-ezistenti ta' disturbi akuti u movimenti tardivi ekstrapiramidali, fil-preżent ma jistax jiġi konkluż li olanzapine jipproduċi anqas diskineżja tardiva u/jew sindromi ekstrapiramidali tardivi oħra.

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

⁸ F'studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgha, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-oghla limitu tal-margni normali 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 kinitx kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-oghla limitu tal-margni normali.

Espożizzjoni għal perijodu twil ta' żmien (għallinqas 48 ġimgha)

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

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi f'pazjenti anzjani bid-demenzja, trattament b'olanzapine kien assoċjat ma' inċidenza oghla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara wkoll 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-letargija, l-eritema, l-allucinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu komunement osservati.

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'psikozi dovuta għal medikazzjoni (agonist ta' dopamine) assoċjata mal-marda ta' Parkinson, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u fl-allucinazzjonijiet, 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'incidenza ta' newtropenja ta' 4.1%; fattur potenzjalment kontributorju jista' jkun 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-apetit, u żieda fil-piż. Disturb fid-diskors kien ukoll komunement rappurtat. Waqt trattament b'olanzapine flimkien ma' lithium jew divalproex, żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-gisem seħħet f' 17.4% tal-pazjenti waqt it-trattament akut (sa 6 ġimgħat). Trattament b'olanzapine għal żmien twil (sa 12-il xahar) bl-għan ta' prevenzjoni ta' episodju iehor f'pazjenti b'mard bipolari kien assoċjat ma' żieda 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 taħt it-18-il sena. Għall-hekkom ma ġewx imwettqa studji kliniċi magħmulin biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti għet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tigħbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'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 sseħħ 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 perijodu twil ta' żmien (għallinqas 24 ġimgħa) milli b'espożizzjoni għal perijodu qasir ta' żmien ..

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieġa tniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. 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 Komuni ħafna: Żieda fil-piż ¹³ , livelli elevati ta' trigliceridi ¹⁴ , <i>żieda fl-apetit</i> . Komuni: Livelli għolja ta' kolesterol¹⁵
Disturbi fis-sistema nervuża Komuni ħafna: Sedazzjoni (inkluzi: ipersomnja, letargija, sedazzjoni, sonnolenza).
Disturbi gastro-intestinali Komuni: Ħalq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni ħafna: Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara sezzjoni 4.4).
Investigazzjonijiet Komuni ħafna: Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ¹⁶ .

¹³ Wara tura għal żmien qasir (medjan ta' tul ta' żmien ta' 22 ġurnata), żieda 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 (għallinqas 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 tagħhom.

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-trigliceridi 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 irrapportati livelli gholjin ta' prolactin fil-plazma.

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Sintomi komuni ħafna meta ittiedet doża eċċessiva (> 10% incidenza) jinkludu takikardija, aġitazzjoni/aggressività, diżatrija, 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-deliġġ, il-konvulzjoni, koma, possibilmment 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. Ġew rappurtati każijiet fatali b' dozi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa' tajjara wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali..

L-immaniġġar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Remettar sfurzati u mhux rakkomandat. Jistgħu jkunu ndikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil gastriku, tehid ta' faħam attivati). It-tehid flimkien mal-faħam attivati wera li jnaqqas il-biodisponibilità orali ta' olanzapine b' 50% sa 60%.

Trattament sintomatiċu u l-monitoraġġ tal-funzjonijiet tal-organi vitali għandhom isiru skond il-qagħda klinika, inkluż it-trattament għall-pressjoni baxxa u kolass taċ-ċirkolazzjoni u sosteniment pulmonari. Tużax epinephrine, dopamine, jew sustanzi oħra simpatomimatiċi 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 u jista' jseħħ. Għandha tkompli s-supervizjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ jtkompla s-sukċess il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmakoterapewtiku:: diazepines, oxazepines u thiazepines, kodiċi ATC N05A H03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine hija sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdata li turi profil farmakoloġiku ta' firxa wiesja 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 adrenerġiċi; 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 dopaminerġiċi mesolimbici (A10), waqt li kellu ftit effett fuq is-sekwenza tar-reazzjoni strijatali (A9) involuta fil-funzjoni motorjali. Olanzapine naqqas ir-rispons ta' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'dozi

anqas minn dawh li jwasslu għall-katalepsi, konsegwenza indikattiva ta' effett motorju mhux mixtieq. Kuntrarju għal xi sustanzi antipsikotiċi oħra, olanzapine iżid ir-rispons f'test anksjolitiku.

Fi studju b'doża wahda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine ipproduċa okkupanza 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 skizofreniċi wera li l-pazjenti li jirreagixxu għal olanzapine kellhom okkupanza 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 2,500 pazjenti skizofreniċi li għandhom kemm sintomi negattivi kif ukoll sintomi pożittivi, olanzapine kienet assoċjata ma' tiġib akbar, statistikament sinifikanti, f'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' puntegg ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skond l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-puntegg ta' l-atteggjament bejn il-bidu u fl-aħħar tal-kura wriet tiġib 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) fil-traqqis ta' sintomi manijaċi 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 trattati flimkien b'lithium jew b'valproate għal minimu ta' ġimgħatejn, iż-żjieda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat f'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 b'olanzapine, imbagħd 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 xahar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati b'olanzapine u lithium flimkien, kienu mbgħad mqassmin mingħajr għażla u mogħtija olanzapine jew il-lithium wahdu. Olanzapine kien statistikament mhux inferjuri għall-lithium fuq l-għan ewlieni ta' rikorrenza bipolari (olanzapine 30.0%, lithium 38.3%; $p = 0.055$).

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fl-adolesxenti (minn 13 sa 17-il sena) hija limitata għal dejta dwar l-effikaċja għal żmien qasir 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/għurnata. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolesxenti ziedu 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 tagħrif dwar il-manteniment ta' l-effett u hemm tagħrif limitat dwar is-sigurtà fit-tul (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine hija assorbita sew wara li tittiehed mill-halq, tilhaq l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jiġix affetwat mill-ikel. Il-biodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine hija metabolizzata 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-enzimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontribwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metaboliki tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn deheru sinifikament anqas fl-attività farmakologika *in vivo* milli olanzapine 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 ta' l-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-tnehhija tnaqqset (17.5 paragon ma' 18.2 l/hr). Il-varjabilità farmakokinetika osservata fl-anzjani hija fl-istess livell ta' dawk li mhux anzjani. F'44 pazjenti skizofreniċi li għandhom >65 sena, id-dosagg minn 5 sa 20 mg/għurnata ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F' pazjenti femminili f'paragun ma' dawk maskili, il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni għet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 32.3 sigħat) u t-tnehhija tnaqqset (18.9 kontra 27.3 l/hr). 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 (tnehhija 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 (22.2 kontra 25.0 l/hr). Studju ta' tqabbil tal-piżijiet wera bejn wieħed u ieħor 57% ta' olanzapine rajunattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metaboliki.

Min ipejjep

F'pazjenti li jpejpu u għandhom disfunzjoni tal-fwied hafifa, il-half life ta' l-eliminazzjoni medja (39.3 siegħa) twalet u t-tnehhija (18.0 l/hr) tnaqqset bħal f'pazjenti b'saħħithom li ma jpejpu (48.8 siegħa u 14.1 l/hr rispettivament).

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

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-tipip fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

Fi studju ta' pazjenti kawkażi, 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 iehor 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 wahda)

Sinjali ta' toossiċità orali fir-rođenti kienu simili għas-sustanzi newrolettiki qawwija: attività baxxa, koma, roghda, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żjeda tal-piż. Id-doži medjani ta' jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehded u iehor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb ta' doži orali b'wahdiet sa 100 mg/kg minghajr mortalità. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni, anossja, roghda, żjeda fir-rata tal-qalb, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-ghajn, u koroeksja. Fix-xadini, doži orali b'wahdiet sa 100 mg/kg irriżultaw f'prostrazzjoni u, f'doži oghla, f'parzjali mis-sensi.

Tossiċità ta' doži repetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti li iippreddominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergiki, u diżordnijiet periferali ematologiċi. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'leżi għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż tal-oovarji 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 inkluż 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-mudun. Newtropenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb ittrattati b' 8 jew 10 mg/kg/gurnata (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-mudun.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellha ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-hila ta' tghammir tal-firien ta' sess maskili. Iċ-ċikli estruvi kienu affettwati b'doži ta' 1.1 mg/kg (3 darbiet id-doża massima fil-bniedem) u l-parametri ta' 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*.

Kanċeroġeniċità

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate,

Maize starch
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Opadry Blue li fih:
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol 6000
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)
Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddux f'dan il-każ

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fil-pakkett oriġinali.
Ahžen f'temperatura taħt 30°C.

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

Strixxi tal-folji ta' l-aluminju iffurmati fil-ksieh f'kaxxa tal-kartun ta' 28 jew 56 pillola f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

Ir-Renju Unit

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

EU/1/07/426/010 - Olanzapine Cipla – 15 mg – pilloli miksija – 28 pillola, kull kaxxa
EU/1/07/426/011 - Olanzapine Cipla – 15 mg – pilloli miksija – 56 pillola, kull kaxxa

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Novembru 2007

Data ta' l-aħħar tiġdid: 01 Ottubru 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-
LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU.
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIR-SUQ.
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U IDENTIFIKAZZI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli mill-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq ghandu jipprezenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà ghal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-daqq ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u jipubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.>

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

L-MAH ghandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

Barra minn hekk, RMP agġornat ghandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal ghal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-agġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistghu jiġu pprezentati fl-istess hin.

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' PILLOLI MIKSIJA FIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Cipla 2.5 mg pilloli miksija
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija fiha 2.5mg ta' olanzapine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha lactose monohydrate ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija

56 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidherx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali
Ahżen f'temperatura taht 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIM I 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

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, ir-Renju Unit
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

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

EU/1/07/426/001 28 pillola miksija
EU/1/07/426/002 56 pillola miksija

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bil-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Cipla 2.5 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-FOLJA TAL-FOJL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Cipla 2.5 mg pilloli miksija
olanzapine

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUC

Cipla (EU) Ltd

3. DATA SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' PILLOLI MIKSIJA FIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Cipla 5 mg pilloli miksija
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija fiha 5 mg ta' olanzapine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha lactose monohydrate ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija
56 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHAM

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' taghrif 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

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali.
Ahżen f'temperatura taht 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIM I 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

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, ir-Renju Unit
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

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

EU/1/07/426/003 28 pillola miksija
EU/1/07/426/004 56 pillola miksija

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRILJE

Olanzapine Cipla 5 mg

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-FOLJA TAL-FOJL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Cipla 5 mg pilloli miksija
olanzapine

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Cipla (EU) Ltd

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' PILLOLI MIKSIJA FIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Cipla 7.5 mg pilloli miksija
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija fiha 7.5 mg ta' olanzapine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha: lactose monohydrate ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija
56 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHAM

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI 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

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali.
Ahżen f'temperatura taht 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIM I 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

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, ir-Renju Unit
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

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

EU/1/07/426/005 28 pillola miksija
EU/1/07/426/006 56 pillola miksija

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-fieċċa tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Cipla 7.5 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-FOLJA TAL-FOJL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Olanzapine Cipla 7.5 mg pilloli miksija
olanzapine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Cipla (EU) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' PILLOLI MIKSIJA FIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Cipla 10 mg pilloli miksija
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija fiha 10 mg ta' olanzapine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha: lactose monohydrate ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pillola miksija
28 pillola miksija
56 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidherx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali.
Ahżen f'temperatura taht 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIM I 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

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, ir-Renju Unit
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

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

EU/1/07/426/007 7 pillola miksija
EU/1/07/426/008 28 pillola miksija
EU/1/07/426/009 56 pillola miksija

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata b'recetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Cipla 10 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-FOLJA TAL-FOJL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Cipla 10 mg pilloli miksija
olanzapine

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Cipla (EU) Ltd

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' PILLOLI MIKSIJA FIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Cipla 15 mg pilloli miksija
olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija fiha 15 mg ta' olanzapine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha: lactose monohydrate ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija
56 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHAM

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

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali.
Ahžen f'temperatura taht 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIM I 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

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, ir-Renju Unit
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

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

EU/1/07/426/010 28 pillola miksija
EU/1/07/426/011 56 pillola miksija

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-taħbi

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI FIL-BRAILLE

Olanzapine Cipla 15 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

TIKKETTA TAL-FOLJA TAL-FOJL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Cipla 15 mg pilloli miksija
olanzapine

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Cipla (EU) Ltd

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

OLANZAPINE CIPLA 2.5 mg pilloli miksija
OLANZAPINE CIPLA 5 mg pilloli miksija
OLANZAPINE CIPLA 7.5 mg pilloli miksija
OLANZAPINE CIPLA 10 mg pilloli miksija
OLANZAPINE CIPLA 15 mg pilloli miksija
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 bżonn terġa taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lill-persuni ohra. Tista' tagħallilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħall tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhi OLANZAPINE CIPLA u għalxiex tintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu OLANZAPINE CIPLA.
3. Kif għandek tiehu OLANZAPINE CIPLA.
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen OLANZAPINE CIPLA.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

1. X'inhu OLANZAPINE CIPLA u għalxiex tintuża

OLANZAPINE CIPLA tappartjeni għall-grupp ta' medicini msejha antipsikotiċi antipsikotiċi u hija użata fil-kura ta' dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin:

- Skizofrenija, marda b'sintomi bħal 'li tisma', li tara jew li thoss affarijiet li mhux qegħdin hemm, twemmin żbaljat, suspett mhux tas-soltu, u li tingħalaq fik innifsek. Nies b'din il-marda jistgħu wkoll iħossuhom imdejnin u anzjużi jew taħt tensjoni.
- Episodji ta' manija moderati għal severi, kondizzjoni b'sintomi ta' eċċitament jew ewforija.

Ġie muri li OLANZAPINE CIPLA jippreveni li dawn is-sintomi jerġghu jsehħu f'pazjenti bipolari, fejn l-episodju ta' manija rrisponda għall-kura b'olanzapine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu OLANZAPINE CIPLA

Tiehu OLANZAPINE CIPLA:

- Jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għal olanzapine jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Reazzjoni allergika tista' tidher bħala raxx, ħakk, wiċċ minfuh, xofftejn minfuha jew qtuħ ta' nifs. Jekk għalek hekk, għid lit-tabib tiegħek.
- Jekk kont issofri qabel bi problemi fl-għajnejn bħal xi tipi ta' glawkoma (żieda fil-pressurejoni gewwa l-għajn).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-**Meta**ispizjar tiegħek qabel tiehu OLANZAPINE CIPLA

- L-użu ta' OLANZAPINE CIPLA f'pazjenti anzjani bid-demenzja mhux irrakkomandat għax jista' jkollu effetti sekondarji serji

- Mediċini ta' dan it-tip jistgħu jikkawżaw moviment tal-wieċ jew ta' l-ilsien mhux tas-soltu. Jekk jigrri hekk wara li tkun ingħatajt OLANZAPINE CIPLA għid lit-tabib tiegħek.
- Rari ħafna, mediċini ta' dan it-tip jikkawżaw tahlita ta' deni, nifs mghagġel, għaraq, ebusija tal-muskoli u hedla jew nġhas. Jekk jiġrilek hekk għid lit-tabib tiegħek minnufih.
- Instab li kien hemm zieda fil-piż f'pazjenti li qed jieħdu OLANZAPINE CIPLA. Il-piż tiegħek għandu jiġi ċċekkjat minnek u mit-tabib tiegħek.
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm u livelli għolja ta' xahmijiet (trigliceridi u kolesterol) instabu f'pazjenti li qed jieħdu OLANZAPINE CIPLA. It-tabib tiegħek għandu jagħmillek testijiet tad-demm biex jiċċekkja l-livell taz-zokkor fid-demm u l-livelli ta' ċerti xahmijiet qabel ma tibda tiehu OLANZAPINE CIPLA 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 taht għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibli:

- Puplesija jew puplesija "ħafifa" (sintomi temporanji ta' puplesija)
- Mard ta' Parkinson
- Problemi tal-prostata
- Intestin ibblokkat (Ileus paralitiku)
- Mard tal-fwied jew tal-kliewi
- Disturbi tad-demm
- Mard tal-qalb
- Dijabete
- Aċċessjonijiet

Jekk tbatid mid-demenzja, int jew min jiehu ħsiebek jew xi qarni għandu jgħid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek xi puplesija jew puplesija "żgħira".

Bħala prekawżjoni ta' rutina, jekk għandek l'età minn 65 sena l-persjoni tiegħek tista' tiġi eżaminata mit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

OLANZAPINE CIPLA mhux għal persuni li għandhom anqas minn 18-il sena.

Mediċini ohra u OLANZAPINE CIPLA:

Hu biss mediċini ohra waqt li qed tiehu OLANZAPINE CIPLA jekk it-tabib tiegħek jgħidlek li tista'. Jista' jkun li thossok imhedded jekk tiehu OLANZAPINE CIPLA flimkien ma' anti-dipressanti jew mediċini għall-ansjetà jew flex jgħinuk torqod (kalmanti).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra

B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu

- mediċini għall-marda ta' Parkinson.
- anti-epilettiku u stabilizzatur tal-burdata, fluvoxamine (anti-dipressant), jew ciprofloxacina (antibijotiku), għax jista' jkun hemm bżonn li tbiddel id-doża tiegħek ta' OLANZAPINE CIPLA

OLANZAPINE CIPLA mal-alkohol

Tixrobx alkohol jekk qed tiehu OLANZAPINE CIPLA għax OLANZAPINE CIPLA u l-alkohol flimkien jistgħu iħeddruk.

Tqala u Tredidh

Jekk inti tqila jew qed tredida, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. M'għandekx tingħata din il-mediċina meta tkun qed tredida, għax ammonti żgħar ta' OLANZAPINE CIPLA jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider.

Is-sintomi li ġejjin jistgħu jsehhu fi trabi tat-twelid, ta' ommijiet li użaw OLANZAPINE CIPLA fl-ahħar trimestru (l-ahħar tliet xhur tat-tqala tagħhom): roġħda, għebusija u/jew dgħujfija 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 CIPLA. Jekk jiġrilek hekk issuqx u m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni. Għid lit-tabib tiegħek

OLANZAPINE CIPLA fih lactose:

Jekk it-tabib qallek li għandek xi intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib qabel ma tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu OLANZAPINE CIPLA

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' lmal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kemm tiehu pilloli ta' OLANZAPINE CIPLA u kemm għandek iddum tiehodhom. Id-doża ta' kuljum ta' OLANZAPINE CIPLA hija bejn 5 u 20 mg. Ikkonsulta mat-tabib tiegħek jekk jergħu jiġuk is-sintomi imma tieqafx tiehu OLANZAPINE CIPLA sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Għandek tiehu l-pilloli OLANZAPINE CIPLA darba kuljum wara li tinghata parir mit-tabib tiegħek. Ipprova hu l-pilloli tiegħek kuljum fl-istess hin. Ma jimpurtax jekk tehodhom ma' l-ikel jew fuq stonku vojta.

Il-pilloli miksija ta' OLANZAPINE CIPLA huma għal-uzu orali. Għandek tibra' l-pilloli OLANZAPINE CIPLA shaħ bl-ilma.

Jekk tiehu OLANZAPINE CIPLA aktar milli suppost

Pazjenti li hadu iżjed OLANZAPINE CIPLA milli suppost kellhom dawn is-sintomi li ġejjin: thabbit mgħaġġel tal-qalb, aġitazzjoni/aggressivita', problemi biex jitmellmu, movimenti mhux tas-soltu (speċjalment tal-halq u ta' l-ilsien) u tnaqqis fil-livell ta' koxjenza. Sintomi oħra jistgħu jkunu: konfużjoni akuta, aċċessjonijiet (epilessija), koma, tahlita ta' dawn is-sintomi, deni, nifs aktar mgħaġġel, għaraq, ebusija tal-muskoli u hedla jew nġhas, tnaqqis fil-frekwenza ta' nifsijiet, 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 CIPLA:

Hu l-pilloli tiegħek eżatt kif tiftakar. Tiehux żewġ dozi f'gurnata wahda.

Jekk tiegħu tiehu OLANZAPINE CIPLA

Tieqafx tiehu l-pilloli tiegħek semplicement għaliex thossok ahjar. Huwa importanti li tibqa' tiehu OLANZAPINE CIPLA sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu OLANZAPINE CIPLA f'daqqa, jista' jkollok sintomi bħal tasgħriq, ma tkunx tista' torqod, roġħda, ansjetà jew tqalligh 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-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji li jista' jkollu

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk ghandek:

- moviment mhux tas-soltu (effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10 persuni) l-aktar tal-wicċ jew ta' l-ilsien;
- ċapep tad-demmm fil-vini (effett sekondarju mhux komuni li jista' jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna) speċjalment tas-saqajn (is-sintomi jinkludu nefha, uġigh u hmura fis-saqajn) li jistgħu jgħaddu fis-sistema ċirkolatorja u jmorru fil-pulmuni fejn jikkawżaw uġigh fis-sider u diffikultà biex tiehu n-nifs. Jekk tinduna b'xi sintomi minn dawn, fittex parir mediku minnufih.
- Tahlita kollha flimkien ta' deni, nifs mghaġġel, tegħreq, ebusija tal-muskoli u hedla jew nhas (il-frekwenza ta' dan l-effett sekondarju ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni) jinkludu: marda fil-piż-nhas; u zidiet idiet fil-livelli ta' prolactin fid-demmm. Fl-istadji bikrija tal-kura, xi persuni jistgħu jhossuhom sturduti jew mhux f'sikkithom (il-qalb thabbat bil-mod), speċjalment waqt li jkun qegħdin iqumu minn pożizzjoni mimduda jew minn bil-qieghda. Dan normalment jgħaddi wahdu iżda jekk le għid lit-tabib tieghek.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni) jinkludu tibdil fil-livelli ta' xi ċelluli tad-demmm ta' xahmijiet fi ċ-ċirkolazzjoni u kmieni fil-kura, zidiet temporanji tal-enzimi tal-fwied; zidiet fil-livelli ta' zokkor fid-demmm u fl-awrina; zidiet fil-livelli tal-aċidu uriku u tal-creatine phosphokinase fid-demmm; thossok aktar bil-ġuħ; sturdament; irrekwinta; roġħda; movimenti mhux tas-soltu (diskajnisjas); stitikezza; ħalq xott; raxx; titlef il-forzi; għajja estrema; retenzjoni tal-ilma li twassal għal nefha fl-idejn, għekiesi jew saqajn; deni; uġigh fl-idejn u disfunzjonijiet sesswali bħal tnaqqis fil-libido fl-irġiel u fin-nisa jew disfunzjoni erettili fl-irġiel.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna) jinkludu sensitività 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 (inkluzi movimenti fl-ghajnejn); problemi fil-mod kif titkellem; il-qalb thabbat bil-mod; sensitività għad-dawl tax-xemx; tinfarag; nefha fl-addome; telf tal-memorja jew tibda tinsa; inkontinenza urinaria; nuqqas ta' kapacià li tgħaddi l-urina; jaq' x-xaġħar; nuqqas ta' jew tnaqqis fil-mestrawwazzjoni 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 tibtaxxa t-temperatura normali tal-ġisem; ritmi qawwi normali tal-qalb; mewt għall-gharrieda u inspiegabbli; infjammazzjoni tal-frixa li tikkawza uġigh qawwi fl-istonku, deni u taqlib; mard tal-fwied li jidher bħala sfurija tal-gilda u tal-abjad tal-ghajnejn; mard fil-muskoli li jippreżenta ruħu bħala wġigh li m'għandux spjegazzjoni; u tnezzjoni mtawla u/jew bl-uġigh.

Waqt li qed tiendu l-olanzapine, il-pazjenti anzjani bid-demenzja jistgħu jsofru minn puplesija, il-pnewmonja, l-inkontinenza ta' l-awrina, waqgħat, għajja kbira, allucinazzjonijiet vizivi, żjieda fit-temperatura tal-ġisem, hmura fil-gilda u jistgħu jkollhom problemi fil-mixi. Xi każijiet fatali kienu rapportati f'dan il-grupp partikolari ta' pazjenti.

F'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson, OLANZAPINE CIPLA tista' tagħmel is-sintomi aġħar.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnotta xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib tieghek.

5. if tahzen OLANZAPINE CIPLA

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-kaxxa tal-kartuna

Ahżen fil-pakkett originali. Ahżen f'temperaturi anqas minn 30°C.

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 jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih OLANZAPINE CIPLA

- Is-sustanza attiva hi olanzapine. Kull OLANZAPINE CIPLA pillola miksija fiha jew 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg jew 15 mg tas-sustanza attiva.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
- Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate (Ara wkoll it-tmien ta' sezzjoni 2 – Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' OLANZAPINE CIPLA), maize starch, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate.
- Il-kisja tal-pillola:
- Pilloli ta' 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg and 10 mg: Opadry white li fih hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, polyethylene glycol 3000 u glycerol triacetate
- Pilloli ta' 15 mg: Opadry Blue li fih hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), polyethylene glycol 6000, indigo carmine aluminium lake (E132), brilliant blue FCF aluminium lake (E133) u iron oxide black (E172)

Id-dehra ta' OLANZAPINE CIPLA u l-kontenuti tal-pakkett

OLANZAPINE CIPLA 2.5 mg pilloli miksija huma bojod, tondi, bikonvessi, miksija b'rita b''2.5' imnaqqxa fuq naha wahda u 'OLZ' fuq in-naha l-oħra.

OLANZAPINE CIPLA 5 mg pilloli miksija huma bojod, tondi, bikonvessi, miksija b'rita b''OLZ 5' imnaqqxa fuq naha wahda u 'NEO' fuq in-naha l-oħra.

OLANZAPINE CIPLA 7.5 mg pilloli miksija huma bojod, tondi, bikonvessi, miksija b'rita b''OLZ 7.5' imnaqqxa fuq naha wahda u 'NEO' fuq in-naha l-oħra.

OLANZAPINE CIPLA 10 mg pilloli miksija huma bojod, tondi, bikonvessi, miksija b'rita b''OLZ 10' imnaqqxa fuq naha wahda u 'NEO' fuq in-naha l-oħra.

OLANZAPINE CIPLA 15 mg pilloli miksija huma blu, ellitici, konvessi, pilloli miksija b''NEO' imnaqqxa fuq naha wahda u xejn fuq in-naha l-oħra.

OLANZAPINE CIPLA 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg u 15 mg pilloli miksija huma disponibbli fi 28 u 56 pakkett bil-folji.

OLANZAPINE CIPLA 10 mg pilloli miksija huma disponibbli f'7, 28 u 56 pakkett bil-folji.

Ista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq u l-Manifattur

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq: Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Renju Unit

Tel: +44 (0)1372 461407

Fax: +44 (0)1372 461401

Manifattur

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

Tel: +356 21 808662

Fax: +356 21 808663

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/>

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati