

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 0.23 mg ta' aspartame

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall fil-ħalq

Pilloli tondi, ċatti, kulur isfar bil-ġnub imċanfrin bi 'B' imnaqqax fuq naħa waħda.

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/ġurnata.

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/ġurnata. 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 għall-iskizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, d-dożaġġ ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-baži ta' l-istat kliniku ndividwali minn 5 mg sa 20 mg/ġurnata. 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 jìgix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jìgi kkunsidrat meta titwaqqaf olanzapine.

Olanzapine Glenmark Europe pilloli li jinħallu fil-ħalq għandhom jitpoġġew fil-ħalq, li mbaġħad jinħallu malajr fil-bżieq, sabiex ikunu jistgħu jinbelgħu malajr. Inkella, jistgħu jinħallu f'tazza ilma sħiħa jew ma' xi xarba adatta oħra (meraq tal-laring, meraq tat-tuffieħ, ħalib jew kafe) minnufih qabel ma' jingħataw.

Popolazzjonijiet speċjali

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 wkoll taqsima 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

Doża anqas tal-bidu (5 mg) għandha tiġi kkunsidrata għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża tal-bidu għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

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

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

F'każijiet fejn jidher li jkun hemm il-bżonn li d-doża tiżdied b'2.5 mg, għandhom jintużaw il-pilloli miksija Olanzapine Glenmark.

(ara taqsimiet 4.5 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fit-taqsima 6.1.

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, dovut għal żieda fil-mortalità u r-riskju ta' inċident ċerebro-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il gimġha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm żieda 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 jistgħu jippreddisponu dan il-grupp ta' pazjenti għal żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' >65 sena, id-diffikulta biex wieħed 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-plaċebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE eż puplesija, attackki 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' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u l-alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni hafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara taqsima 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 u effettiva tal-mediċini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine nbeda 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 jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-mediċini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demem u/jew żvilupp jew taħrix tad-dijabete xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara taqsima 4.8). F'xi każijiet, ġiet rapurtata żjieda fil-piż tal-ġisem u din 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 jittieħed fil-linja bażi, 12-il ġimġha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Glenmark Europe, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifaġġa u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-agħar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimġha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xahmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xahmijiet f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara taqsima 4.8). Tibdil fil-livell tax-xahmijiet għandu jiġi

kkontrollat b' mod klinikamet xieraq speċjalment f' pazjenti b' ammonti mhux normali ta' xaħmijiet fid-demm u f' pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xaħmijiet. Pazjenti kkurati b' mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Glenmark Europe, għandhom jiġu ċċekkjati b' mod regolari għal-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mhaddna eż. fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b' olanzapine u mbagħad kull 5 snin.

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet inċidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minħabba 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 għolja ta' aminotransferases tal-fwied, ALT, AST, temporanji u mingħajr sintomi kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Għandha tittiehed kawtela u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f' pazjenti b'livelli għolja 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' mediċini potenzjalment tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjosi ta' l-epatite (inkluż ħsara 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, dawk il-pazjenti li qed jiehdu xi mediċini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropsenja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minħabba t-tehid ta' xi mediċina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minħabba 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 spiss meta olanzapine u l-valproate intużaw flimkien (ara taqsima 4.8).

Twaqqif tal-kura

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

L-Intervall QT

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

Tromboemboliżmu

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

Attività ġenerali fis-CNS

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

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom passat ta' aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jibaxxu l-limitu ta' l-aċċessjonijiet. Aċċessjonijiet ġew irrapportati li seħħew b' mod mhux komuni f'pazjenti ttrattati 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 jiżdied b'espōżizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskajneżja tardiva f'pazjenti li qed jieħdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiżdiedu biż-żmien kif ukoll joħorgu wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

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

Mewta kardijaka għal għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jieħdu 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 it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin (ara taqsimiet 4.8 u 5.1).

Phenylalanine

Olanzapine Glenmark Europe pillola li tinħall fil-ħalq fiha aspartame, li huwa sors ta' phenylalanine. Jista' jkun ta' ħsara għal nies b'phenylketonuria.

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

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

Potenzjal t'interazzjonijiet ma' olanzapine

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

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi kkawżat mit-tipjip u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' olanzapine. Ġiet osservata żjieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-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 taqsimi 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikament il-metaboliżmu 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%

rispettivamente. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibilità mnaqqsa

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

Fluvoxetine (inibitur CYP2D6), doži b' waħdiet t' antaċidi (aluminium, magnesium) jew cimetidine ma nstabux li jaffettwaw sinifikament il-komportament farmakokinetiku ta' olanzapine.

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza l-effetti ta' l-antagonisti ta' dopamine diretti jew indiretti. Olanzapine ma jinibixxi l-iżoenzimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metaboliżmu tas-sustanzi attivi li ġejjin: anti-dipressant triċikliku (jirrapreżenta l-aktar il-passaġġ permezz ta' CYP2D6), warfarina (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) jew diazepam (CYP3A4 u 2C19).

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

Osservazzjoni terapewtika tal-livelli ta' valproate fil-plażma ma ndikatx 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 taqsima 4.4).

L-Intervall QTc

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

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

Treddiġh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull taqsima 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 ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000, rari ħafna (< 1/10,000), mhux maghrufa (ma jistgħux jiġu stmati mill-informazzjoni li hemm disponibbli).

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

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

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Artralġja ⁹		Rabdomijoliži ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, zamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara taqsima 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Hruġ eċċessiv jew spontanju tal-halib 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	Zieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric acid għoli ¹⁰	Zieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet 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 (22.2 %), $\geq 15\%$ 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 trigliceridi) kienu oġġla 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 ziedu għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l). Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 5.17 mmol/l - < 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 ziedu għal għoljin (≥ 7 mmol/l). Tibdil fil-livelli taz-zokkor waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 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 (\geq 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (\geq 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (\geq 2.26 mmol/l) kienu komuni ħafna.

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' doži titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pri-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 bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligħ u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

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

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

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

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

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

Espozizzjoni 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 oghla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara taqsima 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-letarġija, 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 bipolar, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza 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 (\geq 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' \geq 7% mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem sehhet 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 ieħor f'pazjenti b'mard bipolar 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 l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti ġiet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tiġbor 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 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 ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

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

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 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 ġimgħa), 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 ziedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

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

Sintomi oħra morbuži ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibilment 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' doži akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Remettar sfurzat mhux rakkomandat. Jistgħu jkunu ndikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil gastriku, teħid ta' faħam attiv). It-teħid flimkien mal-faħam attivat 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 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 li jista' jseħħ. Għandha tkompli s-supervizjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ jtkompla sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, 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 M₁-M₅; α_1 adrenerġiċi; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-animali 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' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'doži anqas minn dawk 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 waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pozitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oġhla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġini magħrufa bhala Tomografija Komputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wiehed (SPECT) f'pazjenti skizofrenici 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' 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'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mħallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-plaċebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis 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, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine uriet ukoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki ġodda ta' manija kif ukoll f'attakki ġodda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbagħad 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 (dijanjożi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolexxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/ġurnata. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolexxenti 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 prolactin (ara taqsimiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolexxenti milli fl-adulti. M'hemmx dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara taqsimiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine hija assorbita sew wara li tittiehed mill-ħalq, tilhaq l-oġġla 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-koncentrazzjoni 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 jikkontrbwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn deheru sinifikatament anqas f'attività farmakologika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakologika predominanti ġejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-ħalq, il-medja tal-half life tal-eliminazzjoni terminali ta' olanzapine f'suġġetti b'saħħithom varjat fuq il-baži 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-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/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 mtawla (36.7 kontra 32.3 siegħat) u t-tneħħija 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 (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 ieħor 57% ta' olanzapine radjuattiv fl-urina, prinċipalment bħala prodotti metabolici.

Indeboliment epatiku

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

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni 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-tipjip fuq il-clearance ta' olanzapine u fuq il-half life huwa żgħir f'paragun mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettiċi qawwija: attività baxxa, koma, roġħda, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żjeda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wieħed u ieħor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali b'waħdiet sa 100 mg/kg mingħajr mortalità. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni, atassja, roġħda, żjeda fir-rata tal-qalb, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, doži orali b'waħdiet 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 li ippredominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u diżordnijiet periferali ematoloġiċi. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsqa b'doži 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 fis-sider.

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

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Olanzapine ma kellha ebda effetti teratoġeniċi. Is-sedazzjoni affettwat il-ħila ta' tgħammir 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 sħiħa ta' 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

Mannitol E 421
Microcrystalline cellulose
Aspartame E 951
Crospovidone

Magnesium stearate

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura ta' inqas minn 30°C.

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

5mg pilloli

Folji ta' aluminju/aluminju f'kartun ta' 28, 56, 70 pillola għal kull kartuna.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda ħtigijiet speċjali.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/588/001

EU/1/09/588/002

EU/1/09/588/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 Dicembru 2009

Data tal-aħħar tiġdid: 19 Awissu 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 0.46 mg ta' aspartame

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall fil-ħalq

Pilloli tondi, ċatti, kulur isfar bil-ġnub imċanfrin b'‘OL’ imnaqqxa fuq naħa waħda u b'‘D’ imnaqqax 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/ġurnata.

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/ġurnata. 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 ġdid 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 għall-iskizofrenja, 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/ġurnata. 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 vojt għax l-assorbiment ma jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta titwaqqaf olanzapine.

Olanzapine Glenmark Europe pilloli li jinħallu fil-ħalq għandhom jitpoġġew fil-ħalq, li mbagħad jinħallu malajr fil-bżieq, sabiex ikunu jistgħu jinbelgħu malajr. Inkella, jistgħu jinħallu f'tazza ilma shiħa jew ma' xi xarba adatta oħra (meraq tal-laring, meraq tat-tuffieħ, ħalib jew kafe) minnufih qabel ma' jingħataw.

Popolazzjonijiet speċjali

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 wkoll taqsima 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

Doża anqas tal-bidu (5 mg) għandha tiġi kkunsidrata għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża tal-bidu għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

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

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

F'każijiet fejn jidher li jkun hemm il-bżonn li d-doża tiżdied b'2.5 mg, għandhom jintużaw il-pilloli miksija Olanzapine Glenmark.

(ara taqsimiet 4.5 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fit-taqsima 6.1.

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, dovut għal żieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vascolari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il gimgha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78

sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi 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 oġhla 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 oġhla 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 zieda 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' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u l-alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni hafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara taqsima 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 u effettiva tal-medicini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess medicini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine nbeda 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-polz irregolari, takikardija, dijaforezi, u taħbit 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-demem u/jew żvilupp jew taħrix tad-dijabete xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara taqsima 4.8). F'xi każijiet, ġiet rapurtata żjieda fil-piż tal-ġisem u din 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 mbaġhad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'medicini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Glenmark Europe, 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 jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-agħar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbaġhad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xahmijiet

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

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet incidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minħabba 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 għolja ta' aminotransferases tal-fwied, ALT, AST, temporanji u mingħajr sintomi kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Għandha tittiehed kawtela u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'livelli għolja 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'mediċini potenzjalment tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjosi ta' l-epatite (inkluż ħsara 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 mediċini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropenja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minħabba t-tehid ta' xi mediċina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minħabba 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 spiss meta olanzapine u l-valproate intużaw flimkien (ara taqsima 4.8).

Twaqqif tal-kura

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

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, židiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skond Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] f' kwalunkwe ħin wara l-valur bażiku f'pazjenti b' valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaċi meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, għandha tittiehed kawtela meta olanzapine jingħata ma' mediċini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu kongenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demmm jew manjesju baxx fid-demmm.

Tromboemboliżmu

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

Attività ġenerali fis-CNS

Minħabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS għandha tittiehed kawtela meta dan jingħata flimkien ma' mediċini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minħabba li *in vitro*

juri antagonizmu 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 irrapportati li seħħew b'mod mhux komuni f'pazjenti ttrattati 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 friżultat tat-trattament b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskajneżja tardiva jiżdied b'esperożizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskajneżja tardiva f'pazjenti li qed jieħdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiżdiedu biż-żmien kif ukoll joħorgu wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

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

Mewta kardijaka għal għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jieħdu 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 it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom zieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u zieda fil-livelli ta' prolactin (ara taqsimiet 4.8 u 5.1).

Phenylalanine

Olanzapine Glenmark Europe pillola li tinħall fil-ħalq fiha aspartame, li huwa sors ta' phenylalanine. Jista' jkun ta' ħsara għal nies b'phenylketonuria.

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

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

Potenzjal t'interazzjonijiet ma' olanzapine

Minħabba 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-tipjip u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Ġiet osservata żjieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-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 taqsimiet 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metabolizmu ta' olanzapine. Iż-żjeda medja f'olanzapine C_{max} wara t-tehid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żjeda 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 ciprofloxacina. 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.

Fluvoxetine (inibitur CYP2D6), doži 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-iżoenżimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metabolizmu 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 ndikatx 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 jiehdu 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 taqsima 4.4).

L-Intervall QTc

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

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 olanzapine) 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'kemmi idumu wara l-għoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddiġh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull taqsima 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 ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000), mhux magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mill-informazzjoni li hemm disponibbli).

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

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskineżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rrappurtat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja Tentim ¹¹ Sindrome ta' Saqajn Irrekwieta ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara taqsima 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara taqsima 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara taqsima 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluż l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara taqsima 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergiči ħfief u li għaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara taqsima 4.4)		Epatite (inkluż mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja		Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Artralġja ⁹		Rabdomijoliži ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, zamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara taqsima 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Hruġ eċċessiv jew spontanju tal-halib 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	Zieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric acid għoli ¹⁰	Zieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet 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 (22.2 %), $\geq 15\%$ 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 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 trigliceridi) kienu oġġla 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 (≥ 5.17 mmol/l - < 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 (≥ 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 (\geq 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (\geq 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (\geq 2.26 mmol/l) kienu komuni ħafna.

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' doži titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pri-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 bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligħ u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

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

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

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

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

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

Espozizzjoni 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 oghla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara taqsima 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-letarġija, 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 bipolar, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza 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 (\geq 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' \geq 7% mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem sehhet 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 ieħor f'pazjenti b'mard bipolar 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 l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti ġiet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tiġbor 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 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 ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

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

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 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 ġimgħa), 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 ziedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

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

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibilment 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' doži akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Remettar sfurzat mhux rakkomandat. Jistgħu jkunu ndikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil gastriku, teħid ta' faħam attiv). It-teħid flimkien mal-faħam 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 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 li jista' jseħħ. Għandha tkompli s-supervizjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ jtkompla sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, 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 M₁-M₅; α_1 adrenerġiċi; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-animali 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'doži anqas minn dawk 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 waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pozitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oġġla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġini magħrufa bhala Tomografija Komputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wiehed (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' 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'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mħallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-plaċebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis 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'naqqis 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, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine uriet ukoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki ġodda ta' manija kif ukoll f'attakki ġodda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbagħad 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 (dijanjożi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolexxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/gurnata. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolexxenti 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 taqsimiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolexxenti milli fl-adulti. M'hemmx dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara taqsimiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine hija assorbita sew wara li tittiehed mill-ħalq, tilhaq l-oġġla 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-koncentrazzjoni 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 metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn deheru sinifikatament anqas f'attività farmakologika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakologika predominanti ġejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-ħalq, il-medja tal-half life tal-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-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/ġurnata ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F' pazjenti femminili f'paragon ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni ġiet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 32.3 siegħat) u t-tneħħija 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 (tneħħija tal-krejinina < 10 ml/min) f'paragon 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.

Indeboliment epatiku

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

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragon 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'paragon ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragon ma' l-irġiel, u f'dawk li ma jpejpu f'paragon 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'paragon mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettiċi qawwija: attività baxxa, koma, rogħda, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żjeda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wieħed u ieħor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali b'waħdiet sa 100 mg/kg mingħajr mortalità. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni, atassja, rogħda, żjeda fir-rata tal-qalb, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, doži orali b'waħdiet 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 li ippredominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergiči, u diżordnijiet periferali ematologiċi. Żviluppat it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsqa b'doži għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru u tibdiliet morfologiċi fl-epitilju tal-vagina u fis-sider.

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

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

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

Mutaġeniċità

Olanzapine ma ikkawżatx mutaġeniċità jew klastoġeniċità f'firxa sħiħa ta' 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

Mannitol E 421
Microcrystalline cellulose
Aspartame E 951
Crospovidone

Magnesium stearate

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura ta' inqas minn 30°C.

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

10mg pilloli

Folji ta' aluminju/aluminju f'kartun ta' 28, 56, 70 pillola għal kull kartuna.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/588/004
EU/1/09/588/005
EU/1/09/588/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 Dicembru 2009

Data tal-aħħar tiġdid: 19 Awissu 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 15 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 0.69 mg ta' aspartame

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall fil-ħalq

Pilloli tondi, ċatti, kulur isfar bil-ġnub imċanfrin b'‘OL’ imnaqqxa fuq naħa waħda u b'‘E’ imnaqqax 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 irreagixxa 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/ġurnata.

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/ġurnata. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jieħdu olanzapine biex ikun trattat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju ġdid ta' manija, imħallat, jew ta' depressjoni, it-trattament b'olanzapine għandu jitkompla (bl-aħjar użu tad-doża skond il-bżonn), b'terapija supplementari biex ikunu trattati s-sintomi tal-burdata, kif indikat klinikament.

Waqt it-trattament għall-iskizofrenja, 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/ġurnata. 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.

Olanzapine Glenmark Europe pilloli li jinħallu fil-ħalq għandhom jitpoġġew fil-ħalq, li mbaġħad jinħallu malajr fil-bżieq, sabiex ikunu jistgħu jinbelgħu malajr. Inkella, jistgħu jinħallu f'tazza ilma shiħa jew ma' xi xarba adatta oħra (meraq tal-laring, meraq tat-tuffieħ, ħalib jew kafe) minnufih qabel ma' jingħataw.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment renali u/jew epatiku

Doża anqas tal-bidu (5 mg) għandha tiġi kkunsidrata għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża tal-bidu għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

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

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

F'każijiet fejn jidher li jkun hemm il-bżonn li d-doża tiżdied b'2.5 mg, għandhom jintużaw il-pilloli miksiġja Olanzapine Glenmark.

(ara taqsimiet 4.5 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fit-taqsima 6.1.

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, dovut għal zieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vascolari. Fi studji

kliniċi kkontrollati bil-placebo (li damu minn 6 sa 12-il ġimġha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm żieda 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 oġhla 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 żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' >65 sena, id-diffikulta biex wieħed 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 oġhla 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-placebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). 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 imħallta 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 l-alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-placebo (ara taqsima 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 l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine nbeda b' 2.5 mg/ġurnata u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/ġurnata ibbażat fuq il-ġudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti mediċinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew rappurtati 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 taħbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-mediċini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demem u/jew żvilupp jew taħrix tad-dijabete xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara taqsima 4.8). F'xi każijiet, ġiet rapurtata żjieda fil-piż tal-ġisem u din tista' tkun fattur ta' predisposizzjoni. Skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq ez. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimġha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbaġhad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Glenmark Europe, 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 jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-agħar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimġha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbaġhad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xahmijiet

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

Attività antikolinergika

Waqf li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet incidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minħabba 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 għolja ta' aminotransferases tal-fwied, ALT, AST, temporanji u mingħajr sintomi kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Għandha tittiehed kawtela u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'livelli għolja 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'mediċini potenzjalment tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjosi ta' l-epatite (inkluż ħsara 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 mediċini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropenja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minħabba t-tehid ta' xi mediċina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minħabba 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 spiss meta olanzapine u l-valproate intużaw flimkien (ara taqsima 4.8).

Twaqqif tal-kura

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

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, židiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skond Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] f' kwalunkwe ħin wara l-valur bażiku f'pazjenti b' valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaċi meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, għandha tittiehed kawtela meta olanzapine jingħata ma' mediċini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu kongenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demmm jew manjesju baxx fid-demmm.

Tromboemboliżmu

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

Attività ġenerali fis-CNS

Minħabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS għandha tittiehed kawtela meta dan jingħata flimkien ma' mediċini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minħabba li *in vitro*

juri antagonizmu 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 irrapportati li seħħew b'mod mhux komuni f'pazjenti ttrattati 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 friżultat tat-trattament b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskajneżja tardiva jiżdied b'esperożizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskajneżja tardiva f'pazjenti li qed jieħdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiżdiedu biż-żmien kif ukoll joħorgu wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

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

Mewta kardijaka għal għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jieħdu 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 it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom zieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u zieda fil-livelli ta' prolactin (ara taqsimiet 4.8 u 5.1).

Phenylalanine

Olanzapine Glenmark Europe pillola li tinħall fil-ħalq fiha aspartame, li huwa sors ta' phenylalanine. Jista' jkun ta' ħsara għal nies b'phenylketonuria.

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

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

Potenzjal t'interazzjonijiet ma' olanzapine

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

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metabolizmu ta' olanzapine jista' jiġi kkwazat mit-tipjip u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Ġiet osservata żjieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-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 taqsima 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metaboliżmu ta' olanzapine. Iż-żjeda medja f'olanzapine C_{max} wara t-tehid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żjeda 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 ciprofloxacina. 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.

Fluvoxetine (inibitur CYP2D6), doži 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-iżoenżimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metaboliżmu tas-sustanzi attivi li ġejjin: anti-dipressant triċikliku (jirrapreżenta l-aktar il-passaġġ permezz ta' CYP2D6), warfarina (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) jew diazepam (CYP3A4 u 2C19).

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

Osservazzjoni terapewtika tal-livelli ta' valproate fil-plażma ma ndikatx 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 jiehdu 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 taqsima 4.4).

L-Intervall QTc

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

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 olanzapine) 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'kemmi idumu wara l-għoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddiġh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati b'mod frekwenti (jidhru f'≥ 1% tal-pazjenti) u li huma assoċjati ma' l-użu ta' l-olanzapine kienu sonnolenza, žieda fil-piż, eosinofilja, livelli għolja ta' prolactin, kolesterol, glucose u trigliċeridi (ara taqsima 4.4), glukosurja, žieda fl-aptit, sturdament, akatizja, parkinsoniżmu, lewkopenija, newtrogenija (ara taqsima 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 taqsima 4.4), raxx, astenja, għeja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull taqsima 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 ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000), mhux magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mill-informazzjoni li hemm disponibbli).

Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
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 għolja ta' kolesterol ^{2,3} Livelli għolja ta' glucose ⁴ Livelli għolja ta' trigliċeridi ^{2,5} Glikosurja Žieda fl-aptit	Žvilupp jew aggravar tad-dijabete, xi kultant assoċjata ma' ketoaċidoži jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara taqsima 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuża				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskineżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rrappurtat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja Tentim ¹¹ Sindrome ta' Saqajn Irrekwieta ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara taqsima 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara taqsima 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara taqsima 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluż l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara taqsima 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergiči ħfief u li għaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara taqsima 4.4)		Epatite (inkluż mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopecja		Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Artralġja ⁹		Rabdomijoliži ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, żamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara taqsima 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider Hruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Gheja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata 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 (22.2 %), $\geq 15\%$ 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 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 trigliceridi) kienu oġġla 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 (≥ 5.17 mmol/l - < 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 (≥ 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 (\geq 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (\geq 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (\geq 2.26 mmol/l) kienu komuni ħafna.

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' doži titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pri-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 bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligħ u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

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

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

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

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

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

Espozizzjoni 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 oghla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara taqsima 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-letarġija, 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 bipolar, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f'inċidenza 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 (\geq 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' \geq 7% mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem sehhet 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 ieħor f'pazjenti b'mard bipolar 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 l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti ġiet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tiġbor 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 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 ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

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

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 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 ġimgħa), 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 ziedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

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

Sintomi oħra morbużi ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibilment 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' doži akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Remettar sfurzat mhux rakkomandat. Jistgħu jkunu ndikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil gastriku, teħid ta' faħam attiv). It-teħid flimkien mal-faħam attivat 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 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 li jista' jseħħ. Għandha tkompli s-supervizjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ jtkompla sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, 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 M₁-M₅; α_1 adrenerġiċi; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-animali 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'doži anqas minn dawk 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 waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pozitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oġġla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġini magħrufa bhala Tomografija Komputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wiehed (SPECT) f'pazjenti skiżofreniċi 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' 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'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mħallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-plaċebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis 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, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine uriet ukoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki ġodda ta' manija kif ukoll f'attakki ġodda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbagħad 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 (dijanjożi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine 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 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-koncentrazzjoni 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 jikkontrbwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn deheru sinifikatament anqas f'attività farmakologika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakologika predominanti ġejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-ħalq, il-medja tal-half life tal-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-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/ġurnata ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F' pazjenti femminili f'paragon ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni ġiet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 32.3 siegħat) u t-tneħħija 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 (tneħħija tal-krejinina < 10 ml/min) f'paragon 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.

Indeboliment epatiku

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

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragon 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'paragon ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragon ma' l-irġiel, u f'dawk li ma jpejpu f'paragon 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'paragon mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettiċi qawwija: attività baxxa, koma, roġħda, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żjeda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wieħed u ieħor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali b'waħdiet sa 100 mg/kg mingħajr mortalità. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni, atassja, roġħda, żjeda fir-rata tal-qalb, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, doži orali b'waħdiet 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 li ippredominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u diżordnijiet periferali ematoloġiċi. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsqa b'doži 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 fis-sider.

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

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

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

Mutaġeniċità

Olanzapine ma ikkawżatx mutaġeniċità jew klastoġeniċità f'firxa sħiħa ta' 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 konkluż li olanzapine mhuwiex kanċeroġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol E 421
Microcrystalline cellulose
Aspartame E 951
Crospovidone

Magnesium stearate

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura ta' inqas minn 30°C.

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

15 mg pilloli

Folji ta' aluminju/aluminju f'kartun ta' 28, 56, 70 pillola għal kull kartuna.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/588/007
EU/1/09/588/008
EU/1/09/588/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 Dicembru 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 19 Awissu 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 20 mg ta' olanzapine

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 0.92 mg ta' aspartame

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall fil-ħalq

Pilloli tondi, ċatti, kulur isfar bil-ġnub imċanfrin b'‘OL’ imnaqqxa fuq naħa waħda u b'‘F’ imnaqqax 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 irreagixxa 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/ġurnata.

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/ġurnata. Għall-pazjenti li diġà qegħdin jieħdu olanzapine biex ikun trattat episodju ta' manija, kompli t-terapija bl-istess doża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza. Jekk ikun hemm episodju ġdid ta' manija, imħallat, jew ta' depressjoni, it-trattament b'olanzapine għandu jitkompla (bl-aħjar użu tad-doża skond il-bżonn), b'terapija supplementari biex ikunu trattati s-sintomi tal-burdata, kif indikat klinikament.

Waqt it-trattament għall-iskizofrenja, 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/ġurnata. 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.

Olanzapine Glenmark Europe pilloli li jinħallu fil-ħalq għandhom jitpoġġew fil-ħalq, li mbaġħad jinħallu malajr fil-bżieq, sabiex ikunu jistgħu jinbelgħu malajr. Inkella, jistgħu jinħallu f'tazza ilma shiħa jew ma' xi xarba adatta oħra (meraq tal-laring, meraq tat-tuffieħ, ħalib jew kafe) minnufih qabel ma' jingħataw.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment renali u/jew epatiku

Doża anqas tal-bidu (5 mg) għandha tiġi kkunsidrata għal dawn il-pazjenti. F'każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied moderata (ċirrozi, Child-Pugh Klassi A jew B), id-doża tal-bidu għandha tkun 5 mg u tiżdied biss b'kawtela.

Dawk li jpejpu

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

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

F'każijiet fejn jidher li jkun hemm il-bżonn li d-doża tiżdied b'2.5 mg, għandhom jintużaw il-pilloli miksija Olanzapine Glenmark.

(ara taqsimiet 4.5 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fit-taqsima 6.1.

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, dovut għal zieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vascolari. Fi studji

kliniċi kkontrollati bil-placebo (li damu minn 6 sa 12-il ġimġha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikożi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm żieda 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 oġhla 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 żieda fil-mortalità jinkludu l-età ta' >65 sena, id-diffikulta biex wieħed 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 oġhla 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-placebo (1.3% kontra 0.4%, rispettivament). 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 imħallta 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 l-alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-placebo (ara taqsima 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 l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine nbeda b' 2.5 mg/ġurnata u żdied bil-mod għall-massimu ta' 15 mg/ġurnata ibbażat fuq il-ġudizzju tar-riċerkatur.

Is-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS)

NMS tista' tkun kundizzjoni potenzjalment fatali assoċjata ma' prodotti mediċinali antipsikotiċi. Każijiet rari li ġew rappurtati 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 taħbit tal-qalb irregolari). Sinjali oħra jistgħu jinkludu creatine phosphokinase elevat, mijoglobina fl-awrina (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza akuta renali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li huma indikattivi ta' NMS, jew ikollu deni għoli bla ebda spjegazzjoni u mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi oħra ta' NMS, għandhom jitwaqqfu l-mediċini antipsikotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demem u/jew żvilupp jew taħrix tad-dijabete xi kultant assoċjati ma' ketoacidozi jew koma kienu rrapportati b'mod mhux komuni, inklużi xi każijiet fatali (ara taqsima 4.8). F'xi każijiet, ġiet rapurtata żjieda fil-piż tal-ġisem u din tista' tkun fattur ta' predisposizzjoni. Skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq ez. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimġha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbaġhad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż Olanzapine Glenmark Europe, 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 jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-agħar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimġha wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbaġhad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xahmijiet

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

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet incidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minħabba 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 għolja ta' aminotransferases tal-fwied, ALT, AST, temporanji u mingħajr sintomi kienu komuni, speċjalment fil-bidu tal-kura. Għandha tittiehed kawtela u jiġu organizzati viżti regolari mat-tabib f'pazjenti b'livelli għolja 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'mediċini potenzjalment tossiċi għall-fwied. F'każijiet fejn saret dijanjosi ta' l-epatite (inkluż ħsara 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 mediċini li huma magħrufa li jikkawżaw newtropenja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minħabba t-tehid ta' xi mediċina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minħabba 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 spiss meta olanzapine u l-valproate intużaw flimkien (ara taqsima 4.8).

Twaqqif tal-kura

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

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, židiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skond Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] f' kwalunkwe ħin wara l-valur bażiku f'pazjenti b' valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati kardijaċi meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, għandha tittiehed kawtela meta olanzapine jingħata ma' mediċini oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QTc, speċjalment fl-anzjani, f'pazjenti b'sindromu kongenitali ta' QT twil, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, ipertrofija tal-qalb, potassju baxx fid-demmm jew manjesju baxx fid-demmm.

Tromboemboliżmu

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

Attività ġenerali fis-CNS

Minħabba l-effetti primarji ta' olanzapine fuq is-CNS għandha tittiehed kawtela meta dan jingħata flimkien ma' mediċini oħra li jaġixxu ċentralment u meta jittiehed ma' l-alkoħol. Minħabba li *in vitro*

juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom passat ta' aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jibaxxu l-limitu ta' l-aċċessjonijiet. Aċċessjonijiet ġew irrapportati li seħħew b'mod mhux komuni f'pazjenti ttrattati 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 friżultat tat-trattament b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskajneżja tardiva jiżdied b'esperożizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskajneżja tardiva f'pazjenti li qed jieħdu olanzapine, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew il-waqfien. Dawn is-sintomi jistgħu jiżdiedu biż-żmien kif ukoll joħorgu wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pressjoni baxxa mal-waqfien

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

Mewta kardijaka għal għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġie rrapportat l-avveniment ta' mewta kardijaka għall-għarrieda f'pazjenti li kienu qed jieħdu 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 it-13 u s-17-il sena wrew reazzjonijiet avversi varji, fosthom żieda fil-piż, tibdil fil-parametri metabolici u żieda fil-livelli ta' prolactin (ara taqsimiet 4.8 u 5.1).

Phenylalanine

Olanzapine Glenmark Europe pillola li tinħall fil-ħalq fiha aspartame, li huwa sors ta' phenylalanine. Jista' jkun ta' ħsara għal nies b'phenylketonuria.

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

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

Potenzjal t'interazzjonijiet ma' olanzapine

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

Attivazzjoni ta' CYP1A2

Il-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi kkwazat mit-tipjip u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' olanzapine. Ġiet osservata żjieda żgħira sa moderata fil-clearance ta' olanzapine mill-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 taqsimiet 4.2).

Inibizzjoni ta' CYP1A2

Fluvoxamine, inibitur speċifiku ta' CYP1A2, deher li jinibixxi sinifikatament il-metabolizmu ta' olanzapine. Iż-żjeda medja f'olanzapine C_{max} wara t-tehid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żjeda 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 ciprofloxacina. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibbiltà mnaqqsa

Faham attivitat 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.

Fluvoxetine (inibitur CYP2D6), doži 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-iżoenżimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inibizzjoni tal-metabolizmu 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 ndikatx 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 jiehdu 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 taqsima 4.4).

L-Intervall QTc

Għandha tintuża l-kawtela jekk olanzapine qiegħed jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall QTc (ara taqsima 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 olanzapine) 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'kemmi idumu wara l-għoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull taqsima 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 ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000), mhux magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mill-informazzjoni li hemm disponibbli).

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

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskineżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rrappurtat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja Tentim ¹¹ Sindrome ta' Saqajn Irrekwieta ¹¹	Sindromu Newrolettiku Malinn (ara taqsima 4.4) ¹² Sintomi ta' twaqqif tal-kura ^{7,12}	
Disturbi fil-qalb				
		Bradikardija QT _c imtawwal (ara taqsima 4.4)	Takikardija/ fibrillazzjoni ventrikulari, mewt għall-għarrieda (ara taqsima 4.4) ¹¹	
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa mal-waqfien ¹⁰		Tromboemboliżmu (inkluż l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vini fil-fond) (ara taqsima 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergiči ħfief u li għaddu malajr inklużi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tgħaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara taqsima 4.4)		Epatite (inkluż mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopeċja		Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Artralġja ⁹		Rabdomijoliži ¹¹	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
		Inkontinenza urinarja, zamma tal-urina Eżitazzjoni urinarja ¹¹		
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-medicina neonatali (ara taqsima 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				
	Disfunzjoni tal-erezzjoni fl-irġiel Tnaqqis fil-libido tal-irġiel u tan-nisa	Nuqqas jew twaqqif mhux normali tal-mestrwazzjoni Tkabbir żejjed tas-sider 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	Zieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric acid għoli ¹⁰	Zieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet 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 (22.2 %), $\geq 15\%$ 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 trigliceridi) kienu oġhla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

³ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 5.17 mmol/l) li ziedu għal għoljin (≥ 6.2 mmol/l). Tibdil fil-livelli tal-kolesterol totali waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 5.17 mmol/l - < 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 ziedu għal għoljin (≥ 7 mmol/l). Tibdil fil-livelli taz-zokkor waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 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 (\geq 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (\geq 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (\geq 2.26 mmol/l) kienu komuni ħafna.

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' doži titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pri-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 bħal għaraq, insomnja, roġħda, ansjetà, tqalligħ u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

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

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

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

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

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

Espozizzjoni 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 oghla ta' mwiet u reazzjonijiet avversi ċerebro-vaskulari meta mqabbla mal-plaċebo (ara taqsima 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-letarġija, 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 bipolar, terapija b' valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat f' inċidenza 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 (\geq 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' \geq 7% mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem sehhet 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 ieħor f' pazjenti b' mard bipolar 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 l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti ġiet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tiġbor 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 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 ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

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

¹³ Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' 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 ġimgħa), 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 ziedu għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l) u tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) għal għoljin (≥ 1.467 mmol/l).

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

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

Sintomi oħra morbuži ta' doża eċċessiva li huma medicament sinifikanti jinkludu d-delirju, il-konvulżjoni, koma, possibilment 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' doži akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b'mod orali.

L-immaniġġar

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal olanzapine. Remettar sfurzat mhux rakkomandat. Jistgħu jkunu ndikati l-miżuri tas-soltu għall-immaniġar ta' doża eċċessiva (li huma l-ħasil gastriku, teħid ta' faħam attiv). It-teħid flimkien mal-faħam 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 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 li jista' jseħħ. Għandha tkompli s-supervizjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ jtkompla sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettici, diazepines, oxazepines, thiazepins u oxepines, 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 M₁-M₅; α_1 adrenerġiċi; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-animali 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' ħrib kundizzjonat, test indikattiv ta' l-attività antipsikotika, f'doži anqas minn dawk 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 waħda orali (10 mg) fejn intużat it-Tomografija bl-Emissjoni tal-Pozitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oġġla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġini magħrufa bhala Tomografija Komputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton Wieħed (SPECT) f'pazjenti skizofrenici 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' 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'diżordni ta' manija jew diżordni bipolari b'episodju mħallat, olanzapine wera effikaċja superjuri għall-plaċebo u għal valproate semisodium (divaproex) fit-tnaqqis 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, imbagħad kienu mogħtija mingħajr għażla olanzapine jew il-plaċebo, olanzapine wera superjorita sinifikanti u statistikament superjuri fuq il-plaċebo fuq l-għan ewlieni tar-rikorrenza bipolari. Olanzapine uriet ukoll vantaġġ statistiku u sinifikanti fuq il-plaċebo fil-prevenzjoni, kemm f'attakki ġodda ta' manija kif ukoll f'attakki ġodda ta' depressjoni.

Fit-tieni studju ta' 12-il xhar dwar ir-rikorrenza preventiva f'pazjenti b'episodju ta' manija li kienu ikkontrollati b'olanzapine u l-lithium flimkien, kienu mbagħad 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 (dijanjożi) tas-sindromu.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena), dejta kkontrollata ta' effikaċja hija limitata għal studji ta' tul qasir ta' żmien fl-iskizofrenja (6 ġimgħat) u manija assoċjata ma' mard bipolari tat-tip I (3 ġimgħat) u li involvew anqas minn 200 adolexxent. Id-doża ta' Olanzapine ma kienitx fissa u bdiet b'2.5 u telgħat sa 20 mg/ġurnata. Waqt il-kura b'olanzapine, l-adolexxenti 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 prolactin (ara taqsimiet 4.4 u 4.8) kien akbar fl-adolexxenti milli fl-adulti. M'hemmx dejta kkontrollata dwar il-manteniment tal-effett jew dwar is-sigurtà fit-tul (ara taqsimiet 4.4 u 4.8). L-informazzjoni dwar is-sigurtà fit-tul hija primarjament limitata għal dejta open-label li mhijiex ikkontrollata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Olanzapine 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 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-koncentrazzjoni 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 metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn deheru sinifikatament anqas f'attività farmakologika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakologika predominanti ġejja minn olanzapine nnifsu.

Eliminazzjoni

Wara li jittiehed mill-ħalq, il-medja tal-half life tal-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-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/ġurnata ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F' pazjenti femminili f'paragon ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni ġiet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 32.3 siegħat) u t-tneħħija 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 (tneħħija tal-kreatinina < 10 ml/min) f'paragon 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.

Indeboliment epatiku

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

Tipjip

F'pazjenti li ma jpejpu f'paragon 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'paragon ma' suġġetti żgħar, fin-nisa f'paragon ma' l-irġiel, u f'dawk li ma jpejpu f'paragon 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'paragon mal-varjabilità totali ta' bejn individwi.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Tossiċità akuta (doża waħda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettiċi qawwija: attività baxxa, koma, roġħda, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żjeda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wieħed u ieħor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali b'waħdiet sa 100 mg/kg mingħajr mortalità. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni, atassja, roġħda, żjeda fir-rata tal-qalb, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, doži orali b'waħdiet 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 li ippredominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u diżordnijiet periferali ematoloġiċi. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsqa b'doži 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 fis-sider.

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

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

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

Mutaġeniċità

Olanzapine ma ikkawżatx mutaġeniċità jew klastoġeniċità f'firxa sħiħa ta' 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

Mannitol E 421
Microcrystalline cellulose
Aspartame E 951
Crospovidone

Magnesium stearate

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura ta' inqas minn 30°C.

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

20mg pilloli

Folji ta' aluminju/aluminju f'kartun ta' 28, 56, 70 pillola għal kull kartuna.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/588/010
EU/1/09/588/011
EU/1/09/588/012

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 Dicembru 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 19 Awissu 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o
Fibíchova 143, 566 17
Vysoké Mýto
Ir-Repubblika Ċeka

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

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Fiż-żmien tal-ġhoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, il-preżentazzjoni ta' rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà mhix meħtieġa għal dan il-prodott mediċinali. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott jekk il-prodott huwa inkluż fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

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

Mhux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

Olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha aspartame.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinħall fil-ħalq

28 pillola li tinħall fil-ħalq

56 pillola li tinħall fil-ħalq

70 pillola li tinħall fil-ħalq

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Il-pillola għandha tiddeweb fil-ħalq jew f'xarba. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-ħalq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura ta' inqas minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/588/001
EU/1/09/588/002
EU/1/09/588/003

13. NUMRU TAL-LOTT

BN

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Folji tal-aluminju

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

olanzapine

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

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. DATA SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

Olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha aspartame.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinħall fil-ħalq

28 pillola li tinħall fil-ħalq

56 pillola li tinħall fil-ħalq

70 pillola li tinħall fil-ħalq

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Il-pillola għandha tiddeweb fil-ħalq jew f'xarba. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-ħalq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura ta' inqas minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/588/004

EU/1/09/588/005

EU/1/09/588/006

13. NUMRU TAL-LOTT

BN

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg pilloli li jinhallu fil-ħalq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Folji tal-aluminju

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

olanzapine

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

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. DATA SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

Olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 15 mg olanzapine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha aspartame.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinħall fil-ħalq

28 pillola li tinħall fil-ħalq

56 pillola li tinħall fil-ħalq

70 pillola li tinħall fil-ħalq

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Il-pillola għandha tiddeweb fil-ħalq jew f'xarba. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-ħalq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura ta' inqas minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/588/007
EU/1/09/588/008
EU/1/09/588/009

13. NUMRU TAL-LOTT

BN

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Folji tal-aluminju

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

olanzapine

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

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. DATA SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

Olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 20 mg olanzapine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha aspartame.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinħall fil-ħalq

28 pillola li tinħall fil-ħalq

56 pillola li tinħall fil-ħalq

70 pillola li tinħall fil-ħalq

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Il-pillola għandha tiddeweb fil-ħalq jew f'xarba. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-ħalq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura ta' inqas minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/588/010
EU/1/09/588/011
EU/1/09/588/012

13. NUMRU TAL-LOTT

BN

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Folji tal-aluminju

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

olanzapine

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

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. DATA SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg pilloli li jinhallu fil-halq
Olanzapine Glenmark Europe 10 mg pilloli li jinhallu fil-halq
Olanzapine Glenmark Europe 15 mg pilloli li jinhallu fil-halq
Olanzapine Glenmark Europe 20 mg pilloli li jinhallu fil-halq

Olanzapine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
 - Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
 - Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lill-persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhi Olanzapine Glenmark Europe u għalxiex tintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Olanzapine Glenmark Europe.
3. Kif għandek tiehu Olanzapine Glenmark Europe.
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Olanzapine Glenmark Europe.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Olanzapine Glenmark Europe u għalxiex jintuża

Olanzapine Glenmark Europe fih is-sustanza attiva olanzapine. Olanzapine Glenmark Europe tappartjeni għall-grupp ta' medicini msejha antipsikotiċi u hija użata fil-kura ta' dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin:

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

Ġie muri li Olanzapine Glenmark Europe jippreveni li dawn is-sintomi jergħu jsehħu f'pazjenti bipolari, fejn l-episodju ta' manija rrisponda għall-kura b'olanzapine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Olanzapine Glenmark Europe

Tihux Olanzapine Glenmark Europe:

- Jekk inti allergiku għal olanzapine jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Reazzjoni allergika tista' tidher bħala raxx, ħakk, wiċċ minfuħ, xofftejn minfuħa 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-pessjoni għewwa l-għajn).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Olanzapine Glenmark Europe

- L-użu ta' Olanzapine Glenmark Europe f'pazjenti anzjani bid-demenzja mhux irrakkomandat għax jista' jkollu effetti sekondarji serji
- Mediċini ta' dan it-tip jistgħu jikkawżaw moviment tal-wiċċ jew ta' l-ilsien mhux tas-soltu. Jekk jiġri hekk wara li tkun ingħatajt Olanzapine Glenmark Europe għid lit-tabib tiegħek.
- Rari ħafna, mediċini ta' dan it-tip jikkawżaw taħlita ta' deni, nifs mgħaġġel, għaraq, ebusija tal-muskoli u ħedla jew nġhas. Jekk jiġrilek hekk għid lit-tabib tiegħek minnufih.
- Instab li kien hemm zieda fil-piż f'pazjenti li qed jieħdu Olanzapine Glenmark Europe. Il-piż tiegħek għandu jiġi ċċekkjat minnek u mit-tabib tiegħek. Jekk ikun hemm bżonn ikkunsidra li tara dietologu/a jew tiegħu xi għajnuna permezz ta' pjan ta' dieta.
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm u livelli għolja ta' xaħmijiet (trigliceridi u kolesteroli) instabu f'pazjenti li qed jieħdu Olanzapine Glenmark Europe. It-tabib tiegħek għandu jagħmillek testijiet tad-demm biex jiċċekkja l-livell taz-zokkor fid-demm u l-livelli ta' ċerti xaħmijiet qabel ma tibda tiegħu Olanzapine Glenmark Europe u b'mod regolari waqt il-kura.
- Għid lit-tabib jekk inti jew xi ħadd fil-familja tiegħek għandu passat mediku ta' ċapep fid-demm, għax dawn il-mediċini għew assoċjati mal-formazzjoni ta' ċapep fid-demm..

Jekk issofri minn xi mard elenkat hawn taħt 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 tbatu mid-demenzja, int jew min jieħu ħsiebek jew xi qarib għandu jgħid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek xi puplesija jew puplesija "żgħira".

Bħala prekawzjoni ta' rutina, jekk għandek 'l fuq minn 65 sena, il-pessjoni tiegħek tista' tiġi eżaminata mit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Olanzapine Glenmark Europe mhux għal pazjenti li għandhom anqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Olanzapine Glenmark Europe:

Ħu biss mediċini oħra waqt li qed tiegħu Olanzapine Glenmark Europe jekk it-tabib tiegħek jgħidlek li tista'. Jista' jkun li thossok imħeddlek jekk tiegħu Olanzapine Glenmark Europe flimkien ma' anti-dipressanti jew mediċini għall-ansjetà jew biex jgħinuk torqod (kalmanti).

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

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

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

Olanzapine Glenmark Europe mal-alkohol

Tixrobx alkohol jekk qed tiegħu Olanzapine Glenmark Europe għax Olanzapine Glenmark Europe u l-alkohol flimkien jistgħu jheddluk.

Tqala u treddiġh

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

Is-sintomi li ġejjin jistgħu jseħħu fi trabi tat-twelid, ta' ommijiet li użaw Olanzapine Glenmark Europe fl-aħħar trimestru (l-aħħar tliet xhur tat-tqala tagħhom): roġħda, għebusija u/jew dgħjufija tal-muskoli, hedla, aġitazzjoni, problemi bit-tehid tan-nifs, u diffikultà biex jerdgħu. Jekk it-tarbija tiegħek tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi, jista' jkollok bżonn tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Hemm ir-riskju li thossok imħeddel meta tinghata Olanzapine Glenmark Europe. Jekk jigrilek hekk issuqx u m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni. Għid lit-tabib tiegħek

Olanzapine Glenmark Europe fih Aspartame:

Olanzapine Glenmark pillola fiha aspartame, li huwa sors ta' phenylalanine. Jista' jkun ta' ħsara għal nies b'phenylketonuria.

3. Kif għandek tiehu Olanzapine Glenmark Europe

Dejjem għandek tiehu Olanzapine Glenmark Europe din il-mediċina skont il-parir tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kemm tiehu pilloli li jinħallu fil-ħalq ta' Olanzapine Glenmark Europe u kemm għandek iddum tiehodhom. Id-doża ta' kuljum ta' Olanzapine Glenmark Europe hija bejn 5 mg u 20 mg. Ikkonsulta mat-tabib tiegħek jekk jerggħu jgħuk is-sintomi imma tieqafx tiehu Olanzapine Glenmark Europe sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Għandek tiehu l-pilloli li jinħallu fil-ħalq ta' Olanzapine Glenmark Europe darba kuljum wara li tinghata parir mit-tabib tiegħek. Ipprova hu l-pilloli tiegħek kuljum fl-istess ħin. Ma jimpurtax jekk teħodhom mal-ikel jew fuq stonku vojt. Il-pilloli li jinħallu fil-ħalq ta' Olanzapine Glenmark Europe huma għall-użu orali. Poġġi l-pillola f'ħalqek. Din tinħall direttament f'ħalqek, sabiex tkun tista' tinbela' malajr.

Tista' tpoġġi l-pillola f'tazza jew kikkra mimlija bl-ilma jew xarba oħra adattata (meraq tal-laring, meraq tat-tuffieħ, ħalib jew kafe) u ħawwad. Ixrobha minnufih.

Jekk tiehu Olanzapine Glenmark Europe aktar milli suppost

Pazjenti li ħadu iżjed Olanzapine Glenmark Europe milli suppost kellhom dawn is-sintomi li ġejjin: tħabbat mgħaġġel tal-qalb, aġitazzjoni/aggressività, problemi biex jitkellmu, movimenti mhux tas-soltu (speċjalment tal-ħalq u ta' l-ilsien) u tnaqqis fil-livell ta' kożjenza. Sintomi oħra jistgħu jkunu: konfużjoni akuta, aċċessjonijiet (epilessija), koma, taħlita ta' dawn is-sintomi, deni, nifs aktar mgħaġġel, għaraq, ebusija tal-muskoli u hedla jew nġhas, tnaqqis fil-frekwenza ta' nifsijiet, aspirazzjoni, pressjoni tad-demem 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 Glenmark Europe:

Ħu l-pilloli tiegħek eżatt kif tiftakar. Tihux żewġ doži f'gurnata waħda.

Jekk tieqaf tiehu Olanzapine Glenmark Europe

Tieqafx tiehu l-pilloli tiegħek sempliċement għaliex thossok aħjar. Huwa importanti li tibqa' tiehu Olanzapine Glenmark Europe sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tieġu Olanzapine Glenmark Europe f'daqqa, jista' jkollok sintomi bħal għaraq, ma tkunx tista' torqod, roġha, ansjetà jew tqalligħ u rimettar. It-tabib tiegħek jista' jissuġġerilek li tnaqqas id-doża bil-mod qabel ma twaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek:

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

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni) jinkludu zieda fil-piż; nġhas; u zidiet fil-livelli ta' prolactin fid-demmm. Fl-istadji bikrija tal-kura, xi persuni jistgħu jhossuhom sturduti jew mhux f'sikkithom (b'qalb tħabbat bil-mod), speċjalment waqt li jkunu qegħdin iqumu minn pożizzjoni minduda jew minn bilqiegħda. Dan normalment jgħaddi waħdu iżda jekk le għid lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni) jinkludu tibdil fil-livelli ta' xi ċelluli tad-demmm, ta' xaħmijiet fiċ-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; tħossok aktar bil-guħ; sturdament; irrekwitezza; roġha; movimenti mhux tas-soltu (diskajnisjas); stitikezza; ħalq xott; raxx; titlef il-forzi; għeja estrema; retenzjoni tal-ilma li twassal għal nefha fl-idejn, għekiesi jew saqajn; deni; uġigħ fiġ-ġogi u disfunzjonijiet sesswali bħal tnaqqis fil-libido fl-irġiel u fin-nisa jew disfunzjoni erettili fl-irġiel.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna) jinkludu sensittività eċċessiva (eż. nefha fil-ħalq u l-gerżuma, ħakk, raxx); dijabete jew dijabete li tmur għall-aġar, kultant assoċjata ma' ketoaċidożi (ketoni fid-demmm u fl-awrina) jew koma; aċċessjonijiet, normalment assoċjati ma' storja ta' aċċessjonijiet (epilessija); ebusija tal-muskoli jew spażmi (inklużi movimenti fl-għajnejn); sindrome ta' saqajn irrekwieta; problemi fil-mod kif titkellem; temtim; il-qalb tħabbat bil-mod; sensittività għad-dawl tax-xemx; tinfarag; l-addome jintefaħ; tleġhib; titlef il-memorja jew tibda tinsa; inkontinenza urinarja; nuqqas ta' kapacià li tgħaddi l-urina; jaqa' x-xaġar; nuqqas ta' jew tnaqqis fil-mestrawzjoni u tibdil fis-sider fl-irġiel u fin-nisa bħal produzzjoni mhux normali ta' ħalib mis-sider jew tkabbir mhux normali.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna) jinkludu titbaxxa t-temperatura normali tal-ġisem; ritmi mhux normali tal-qalb; mewt għall-għarrieda u inspjegabbli; infjammazzjoni tal-frixa li tikkawża wġigħ qawwi fl-istonku, deni u taqlib; mard tal-fwied li jidher bħala sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn; mard fil-muskoli li jipprezenta ruħu bħala wġigħ li m'għandux spjegazzjoni; u erezzjoni mtawla u/jew bl-uġigħ.

Effetti sekondarji rari ħafna jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji bħal Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS). Fil-bidu DRESS tidher bħala sintomi li jixbħu dawk tal-influenza b'raxx fuq il-wiċċ li mbagħad issir raxx estensiva, deni għoli, glandoli limfatiċi minfuħin,

żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied li jidhru fit-testijiet tad-demem u żieda f' tip ta' ċelluli bojod tad-demem (eosinofilja).

Waqt li qed jieħdu l-olanzapine, il-pazjenti anzjani bid-demenzja jistgħu jsofru minn puplesija, il-pnewmonja, l-inkontinenza ta' l-awrina, waqgħat, għeja kbira, alluċinazzjonijiet viżivi, żjieda fit-temperatura tal-gisem, 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 Glenmark Europe tista' tagħmel is-sintomi aghar.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Olanzapine Glenmark Europe

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Aħzen f' temperatura ta' inqas minn 30°C.

Jekk jogħġbok agħti lura l-medicina li tibqalek lill-ispizjar tiegħek. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiha Olanzapine Glenmark Europe:

- Is-sustanza attiva hi olanzapine.
- Kull Olanzapine Glenmark Europe pillola li tinħall fil-ħalq fiha 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg olanzapine
- Is-sustanzi l-oħrajn huma mannitol (E 421), microcrystalline cellulose, aspartame (E 951), crospovidone, magnesium stearate

Id-dehra ta' Olanzapine Glenmark Europe u l-kontenuti tal-pakkett

Olanzapine Glenmark Europe 5mg tiġi bħala:

pilloli li jinħallu fil-ħalq, tondi, ċatti, kulur isfar bil-għnub imċanfrin bi 'B' imnaqqax fuq naħa waħda.

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg:

pilloli li jinħallu fil-ħalq, tondi, ċatti, kulur isfar bil-għnub imċanfrin b' 'OL' imnaqqax fuq naħa waħda u b' 'D' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg:

pilloli li jinħallu fil-ħalq, tondi, ċatti, kulur isfar bil-għnub imċanfrin b' 'OL' imnaqqax fuq naħa waħda u b' 'E' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg:

pilloli li jinħallu fil-ħalq, tondi, ċatti, kulur isfar bil-għnub imċanfrin b' 'OL' imnaqqax fuq naħa waħda u b' 'F' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg, 10 mg, 15 mg u 20 mg jiġu f'folji tal-fojl tal-aluminju ta' 28, 56, u 70* pillola li tinhall fil-halq

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

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D – 82194,
Gröbenzell, Il-Ġermanja

Manifattur

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
City Tower, Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Ir-Repubblika Ċeka

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

България

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Česká republika

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Danmark

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Eesti

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Ελλάδα

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

España

Viso Farmacéutica S.L.U
Tél/Tel: + 34 911 593 944

France

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Hrvatska

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Ireland

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Ísland

Lietuva

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Luxembourg/Luxemburg

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Magyarország

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Malta

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tél/Tel: + 31 800 33 555 33

Norge

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Österreich

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Polska

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Portugal

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

România

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Slovenija

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Slovenská republika

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Italia

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Κύπρος

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Latvija

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Suomi/Finland

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Sverige

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

United Kingdom (Northern Ireland)

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 0

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>