

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olazax 5 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 5 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola fiha 0.23 mg ta' aspartame

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

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 irreagixxa għat-trattament ta' olanzapine, olanzapine hija indikata għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara taqsima 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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 taqsima 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 supplimentari biex ikunu trattati s-sintomi tal-burdata, kif indikat klinikament.

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

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 taqsima 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

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

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-tippjip. 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 jpejpi), għandha tingħata kunsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Żjieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

(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'hemm informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' zieda fil-piż u tibdil fix-xaħmijiet u prolactin f'pazjenti adolesxenti milli fl-istudji ta' pazjenti adulti (ara 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 fis-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-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il ġimġha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm zieda ta' darbtejn akbar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti trattati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti trattati bil-plaċebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza oġġla 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 wieħed jibla', is-sedazzjoni, il-malnutriment u d-deidrazzjoni, kundizzjonijiet tal-pulmun (eż pulmonite, bil- jew fl-assenza ta' l-aspirazzjoni), jew l-użu konkometanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oġġla f'dawk ittrattati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti trattati bil-plaċebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

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

Marda ta' Parkinson

Mhux rakkomandat l-użu ta' olanzapine fit-trattament tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna 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 effettiva tal-mediċini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b' 2.5 mg/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 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 eż. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż ZYPREXA, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifaġja 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-aġġar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xaħmijiet f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara taqsima 4.8). Tibdil fil-livell tax-xaħmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikamet xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xaħmijiet fid-demem u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xaħmijiet. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż ZYPREXA, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għal-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna 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' grajjiet 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 ezinofili 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, insomnija, 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-demem jew manjesju baxx fid-demem.

Tromboemboliżmu

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

Attività tas-CNS ġenerali

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 jbaxxu l-limitu ta' l-aċċessjonijiet. Aċċessjonijiet ġew irrappurtati 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' diskajnezza f'riżultat tat-trattament b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskajnezza tardiva jiżdied b'esperożizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskajnezza 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 giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demem tkun mehuda perijodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għal għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, giet rapportat 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

Olazax pillola 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-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi kkawżat mit-tipjip u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' olanzapine. Giet 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 sinifikament il-metaboliżmu ta' olanzapine. Iż-żjieda medja f' olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żjieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibbiltà mnaqqsa

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

Fluoxetine (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-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-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 ireddgħu, olanzapine tfacċa 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. 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, newtrogenija (ara taqsima 4.4), diskinezja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinerġiċi, žieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied li ma jurux sintomi u li huma momentanji (ara taqsima 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu 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-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-diġabete, xi kultant assoċjata ma' ketoaċidoži jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara taqsima 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuza				

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 (inkluz l-emboliżmu pulmonari u t-trombozi tal-vini fil-fond) (ara taqsima 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inkluzi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tghaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara taqsima 4.4)		Epatite (inkluz mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopecja		Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue				
	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-hlas u wara l-hlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-mediċina 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 Ħruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Għeja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata zieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' tul ta' żmien ta' 47 gurnata), zieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22.2 %), $\geq 15\%$ kienet komuni (4.2 %) u $\geq 25\%$ ma kinitx komuni (0.8 %). Wara espożizzjoni fit-tul (għallinqas 48 ġimġha), 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-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliċeridi) kienu oghla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

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

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 ħafna.

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni 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' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pri-eżistenti 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-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-oghla limitu tal-marġni normali f'madwar 30 % tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod ġenerali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-oghla limitu tal-marġni normali.

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

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

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

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

Espożizzjoni għal 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 trigliċeridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demm naqset wara kwazi 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 taqsim 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni ħafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letargija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu komunement osservati.

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

Fi studju kliniku wiehed f'pazjenti b'manija bipolar, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat finċidenza 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 seħhet 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 giet 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 hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

<p>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni hafna:</i> Żieda fil-piż¹³, livelli elevati ta' trigliċeridi¹⁴, żieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol¹⁵</p>
<p>Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni hafna:</i> Sedazzjoni (inkluzi: ipersomnja, letargija, sonnolenza).</p>
<p>Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Ħalq xott</p>
<p>Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni hafna:</i> Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara taqsima 4.4).</p>
<p>Investigazzjonijiet <i>Komuni hafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma¹⁶.</p>

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

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

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 ittiegħdet doża eċċessiva (> 10% incidenza) 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-dem m għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari (< 2% tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari . Ġew rappurtati każijiet fatali b' dozi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine 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-immaniġġar 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-superviżjoni medika mill-qrib u l-monitoraġġ jtkompla sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettiċi, 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 farmakologiku ta' firxa wiesa' ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi ($K_i < 100$ nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinerġiċi M₁-M₅; α_1 adrenerġiċi; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-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'dożi 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-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata 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'tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

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

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

Fi studju ta' 18-il xahar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mħallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdata (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew l-valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għall-lithium jew għall-valproate waħdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skond il-kriterji (dijanostiċi) 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-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jgħix affetwat mill-ikel. Il-biodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta'olanzapine kienet madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine hija fil-biċċa 'l kbira marbuta mal-albumina u ∞_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine hija metabolizzata fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jicċirkola huwa 10-N- glukoronide, li ma jaqsamx il-barriera bejn id-demmi 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 dehru sinifikatament anqas fattività farmakoloġika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakoloġika 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'paragun ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni ġiet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 32.3 sigħat) 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'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 żieda żgħira fit-tneħħija sistemika u half-time ta' eliminazzjoni aktar mġaġġla meta mqabbla ma' suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (n = 3). Kien hemm aktar nies li jpejpu fost is-suġġetti b'ċirrozi (4/6; 67 %) milli fost is-suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (0/3; 0 %).

Tipjip

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Tossiċità akuta (doża wahda)

Sinjali ta' tossiċità orali fir-rodenti kienu simili għas-sustanzi newrolettiċi qawwija: attività baxxa, koma, roġħda, konvulżjonijiet kloniċi, salivazzjoni, u tnaqqis fiż-żjieda tal-piż. Id-doži medjani li jwasslu għall-mewt kienu bejn wiehded u iehor 210 mg/kg (ġrieden) u 175 mg/kg (firien). Il-klieb felħu doži orali b'wahdjet sa 100 mg/kg mingħajr mortalità. Sinjali kliniċi inkludew sedazzjoni, atassja, roġħda, żjieda fir-rata tal-qalb, diffikultà fir-respirazzjoni, tidjiq tal-pupilla ta' l-għajn, u l-anoreksja. Fix-xadini, doži orali b'wahdjet 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 ematologiċi. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'doži għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru u tibdiliet morfoloġiċi fl-epitilju tal-vaġina u fis-sider.

Tossiċità ematoloġika

Effetti fuq il-parametri ematologiċi nstabu f'kull speċi, inklużi tnaqqis relatat mad-doża fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-ġrieden u tnaqqis mhux speċifiku fil-lewkoċiti li jiċċirkolaw fil-firien; madankollu, ma nstabt l-ebda prova ta' ċitotossiċità tal-mudullun. Newtropenja, tromboċitopenja jew l-anemija reversibbli żviluppaw fi ftit klieb 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 proġenituri 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 sħihata' 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 konkluz li olanzapine mhux 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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/09/597/001 Olazax - 5 mg - Pillola - Użu orali - Folja (alu/alu) - 28 pillola
EU/1/09/597/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11.12.2009

Data tal-aħħar tiġdid: 11.12.2014

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

{XX/SSSS}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olazax 7.5 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 7.5 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola fiha 0.35 mg ta' aspartame

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Pilloli tondi, ċatti, kulur isfar bil-għub imċanfrin bi 'C' 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 taqsima 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 taqsima 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 għas-skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, id-doża ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-bażi ta' l-istat kliniku ndividwali minn 5 mg sa 20 mg/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 jiġix affettwat mill-ikel. It-tnaqqis gradwali tad-doża għandu jiġi kkunsidrat meta titwaqqaf olanzapine.

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 taqsima 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

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

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-tippjip. 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 wiehed 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.

(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'hemm 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

Sensittivita' eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-taqsima 6.1.

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

4.5 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.

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-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il gimġha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm zieda ta' darbtejn akbar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti ttrattati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti ttrattati bil-plaċebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza 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 jippredisponu 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 konkonnattanti 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 ttattati 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-psikozi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara 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 effettiva tal-mediċini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b' 2.5 mg/gurnata u ždied 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 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 jżviluppa 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 eż. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbaġħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż ZYPREXA, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifagġa 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-aġħar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbaġħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

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

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet inċidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, 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.

Newtropsja

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 newtropsja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi mediċina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, trattament bir-raġġi jew kimoterapija u f'pazjenti b' kundizzjonijiet b' numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsja 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, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skond Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] f' kwalunkwe hin wara l-valur bażiku f'pazjenti b'valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati 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-demem jew manjesju baxx fid-demem.

Tromboemboliżmu

B'mod mhux komuni ($\geq 0.1\%$ u $< 1\%$) ġiet irrappurtata assoċjazzjoni temporali bejn il-kura b'olanzapine u t-tromboemboliżmu fil-vini. Relazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' tromboemboliżmu fil-vini u l-kura b'olanzapine ma 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 tas-CNS ġenerali

Minhabba 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-alkohol. Minhabba li *in vitro* juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom passat ta' aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jibaxxu l-limitu ta' l-aċċessjonijiet. Aċċessjonijiet ġew irrappurtati 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'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 giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demem tkun mehuda 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, għie 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 atipiċi 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

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

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

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

Potenzjal t'interazzjonijiet ma' olanzapine

Minħabba li olanzapine hija metabolizzata b' CYP1A2, sustanzi li jistgħu speċifikament jikkawwaw jew jinibixxu din l-iżoenzima 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-konċentrazzjoni ta' olanzapine. Għet 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 sinifikament il-metabolizmu ta' olanzapine. Iż-żjieda medja f' olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żjieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibbiltà mnaqqsa

Faħam attiv inaqas il-biodisponibilità ta' olanzapine li tittieħed mill-halq b' 50 sa 60% u għandu jittieħed għal ta' l-inqas saġtejn qabel jew wara olanzapine.

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

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza l-effetti ta' l-antagonisti ta' dopamine diretti jew indiretti.

Olanzapine ma jinibixxi l-iżoenzimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Għalhekk, ma hemm ebda reazzjoni partikolari mistennija kif verifikat minn studji *in vivo* fejn ma nstabet ebda inhibizzjoni 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 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 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'kemm idumu wara l-għoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddiġh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-halib tas-sider. L-espożizzjoni (mg/kg) medja fit-trabi fl-istat fiss kienet 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. 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, newtrogenija (ara taqsima 4.4), diskinezja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinerġiċi, žieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied li ma jurux sintomi u li huma momentanji (ara taqsima 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu 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-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' ketoaċidożi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara taqsima 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuza				

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 (inkluz l-emboliżmu pulmonari u t-trombozi tal-vini fil-fond) (ara taqsima 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inkluzi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tghaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara taqsima 4.4)		Epatite (inkluz mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopecja		Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue				
	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-hlas u wara l-hlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-mediċina 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 Ħruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Gheja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamiltransferase 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 gurnata), 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-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliċeridi) kienu oġhla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

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

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 ħafna.

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

⁶ Fi studji kliniċi, l-inċidenza tal-marda ta' Parkinson u distonja f'pazjenti kkurati b' olanzapine kienet numerikament oġhla, imma statistikament mhux differenti b'mod sinifikattiv mill-plaċebo. Pazjenti kkurati b' olanzapine kellhom inċidenza tal-marda ta' Parkinson, ta' l-akatiżja u tad-distonja aktar baxxa ikkumparata ma' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pri-eżistenti 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, roġhda, ansjetà, tqalligħ u rimettar meta olanzapine jitwaqqaf f'daqqa.

⁸ F'studji kliniċi li damu sa 12-il ġimgħa, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-oġhla 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-oġhla 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-oġhla limitu tan-95% intervall ta' kunfidenza bl-użu tad-Database Integrat ta' Olanzapine.

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

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

Tagħrif addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

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

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

Fi studju kliniku wiehed f'pazjenti b'manija bipolarari, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat finċidenza 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 seħhet 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 bipolarari 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 gēwx imwettqa studji kliniċi magħmulin biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti giet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rapportati 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 hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

<p>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni hafna:</i> Żieda fil-piż¹³, livelli elevati ta' trigliċeridi¹⁴, żieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol¹⁵</p>
<p>Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni hafna:</i> Sedazzjoni (inkluzi: ipersomnja, letargija, sonnolenza).</p>
<p>Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Ħalq xott</p>
<p>Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni hafna:</i> Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara taqsima 4.4).</p>
<p>Investigazzjonijiet <i>Komuni hafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma¹⁶.</p>

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

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

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati 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 ittiegħdet doża eċċessiva (> 10% incidenza) 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-dem m għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari (< 2% tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari . Ġew rappurtati każijiet fatali b' dozi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b' mod orali.

L-immaniġġar

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettiċi, 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 farmakologiku ta' firxa wiesa' ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi ($K_i < 100$ nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinerġiċi M₁-M₅; α_1 adrenerġiċi; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-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'dożi 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-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata 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' punteġg ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skond l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġg 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-żjeda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat f'tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

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

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

Fi studju ta' 18-il xahar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mħallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdata (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew l-valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għall-lithium jew għall-valproate waħdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skond il-kriterji (dijanostiċi) 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 žiedu aktar fil-piż b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' l-adulti. Il-grad ta' tibdil fil-kolesterol totali waqt is-sawm, kolesterol tat-tip LDL, trigliċeridi, u prolactin (ara 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-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jigix affetwat mill-ikel. Il-biodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta'olanzapine kienet madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine hija fil-biċċa 'l kbira marbuta mal-albumina u ∞_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-mohħ. L-enzimi ċitokromju P450-CYP1A2 u P450-CYP2D6 jikkontrbwixxu għall-formazzjoni ta' prodotti metabolici tat-tip N-desmethyl u 2-hydroxymethyl. It-tnejn dehru sinifikatament anqas fattività farmakoloġika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakoloġika 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'paragun ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni ġiet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 32.3 sigħat) 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'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 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 jpejpux f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kien imtawwal (38.6 kontra 30.4 siegħa) u l-clearance tnaqqset (18.6 kontra 27.7 l/hr).

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Tossiċità akuta (doża wahda)

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

Tossiċità ta' doži repetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti li ippredominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u diżordnijiet periferali ematologiċi. 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-vaġina u fis-sider.

Tossiċità ematoloġika

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' citotossiċità tal-mudullun. Newtropenja, 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 proġenituri 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 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 sħihata' 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 konkluz li olanzapine mhux kanċerogeniku.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/09/597/002 Olazax - 7.5 mg - Pillola - Użu orali - Folja (alu/alu) - 28 pillola
EU/1/09/597/007

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11.12.2009
Data tal-aħħar tiġdid: 11.12.2014

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

{XX/SSSS}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olazax 10 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 10 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola fiha 0.46 mg ta' aspartame

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Pilloli tondi, ċatti, kulur isfar bil-ġnub imċanfrin b'‘OL’ imnaqqa fuq naħa waħda u b'‘D’ imnaqqa 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 taqsima 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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 taqsima 5.1).

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rakkomandata tal-bidu hija 10 mg/ġurnata. Għall-pazjenti li diġà qeġhdin 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 supplimentari biex ikunu trattati s-sintomi tal-burdata, kif indikat klinikament.

Waqt it-trattament għas-skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, d-dożaġġ 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 tinghata biss wara rivalutazzjoni klinika xierqa u ġeneralment għandha ssir f'intervalli ta' mhux anqas minn 24 siegħa. Olanzapine tista' tinghata 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.

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 taqsima 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

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

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-tippjip. 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 jpejpi), għandha tingħata kunsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Żjieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

(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'hemm informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' zieda fil-piż u tibdil fix-xaħmijiet u prolactin f'pazjenti adolesxenti milli fl-istudji ta' pazjenti adulti (ara 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 fis-taqsima 6.1.

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

4.6 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-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il ġimġha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm zieda ta' darbtejn akbar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti trattati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti trattati 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 zieda 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 konkometanti ta' benzodiazepines. Madankollu, l-inċidenza ta' l-imwiet kienet oghla f'dawk ittrattati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti trattati bil-plaċebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

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

Marda ta' Parkinson

Mhux rakkomandat l-użu ta' olanzapine fit-trattament tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna 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 effettiva tal-mediċini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b' 2.5 mg/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 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 eż. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż ZYPREXA, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifaġja 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-aġġar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xaħmijiet f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara taqsima 4.8). Tibdil fil-livell tax-xaħmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikamet xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xaħmijiet fid-demem u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xaħmijiet. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsikotiċi, inkluż ZYPREXA, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għal-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna 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' grajjiet 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 ezinofili 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, insomnija, roġħda, ansjetà, tqalligh jew rimettar meta olanzapine twaqqaf f'daqqa.

L-Intervall QT

Fi studji kliniċi, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT 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-demem jew manjesju baxx fid-demem.

Tromboemboliżmu

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

Attività tas-CNS ġenerali

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 irrappurtati 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' diskajnezza f'riżultat tat-trattament b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskajnezza tardiva jiżdied b'esperożizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskajnezza 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 giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demm tkun meħuda perijodikament f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Mewta kardijaka għal għarrieda

F'rapporti dwar olanzapine li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, għie 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

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

4.7 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-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi kkawżat mit-tipjip u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' olanzapine. Għet 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-żjieda medja f' olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żjieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal 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 tittieħed mill-halq b' 50 sa 60% u għandu jittieħed għal ta' l-inqas saġtejn qabel jew wara olanzapine.

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

Treddiġh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfacċa 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. Minhabba li olanzapine jista' jikkawza 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 antikolinerġiċi, žieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied li ma jurux sintomi u li huma momentanji (ara taqsima 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu 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-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 nervuza				

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 (inkluz l-emboliżmu pulmonari u t-trombozi tal-vini fil-fond) (ara taqsima 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inkluzi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tghaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara taqsima 4.4)		Epatite (inkluz mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopecja		Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue				
	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-hlas u wara l-hlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-mediċina 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 Ħruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Għeja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata zieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' tul ta' żmien ta' 47 gurnata), zieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22.2 %), $\geq 15\%$ 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-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliċeridi) kienu oghla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

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

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 ħafna.

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni 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' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pri-eżistenti 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-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-ogħla limitu tal-margni normali f'madwar 30 % tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod generali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-ogħla limitu tal-margni normali.

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

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

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

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

Espożizzjoni għal 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 trigliċeridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demm naqset wara kwazi 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 taqsim 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni ħafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letargija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu komunement osservati.

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

Fi studju kliniku wiehed f'pazjenti b'manija bipolar, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat finċidenza 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 seħhet 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 gēwx imwettqa studji kliniċi magħmulin biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti giet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rapportati 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 hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

<p>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni hafna:</i> Żieda fil-piż¹³, livelli elevati ta' trigliċeridi¹⁴, żieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol¹⁵</p>
<p>Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni hafna:</i> Sedazzjoni (inkluzi: ipersomnja, letargija, sonnolenza).</p>
<p>Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Ħalq xott</p>
<p>Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni hafna:</i> Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara taqsima 4.4).</p>
<p>Investigazzjonijiet <i>Komuni hafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma¹⁶.</p>

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

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

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati 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 ittiegħdet doża eċċessiva (> 10% incidenza) 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-demg għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari (< 2% tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Ġew rappurtati każijiet fatali b' dozi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b' mod orali.

L-immaniġġar

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettiċi, 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 farmakologiku ta' firxa wiesa' ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi ($K_i < 100$ nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinerġiċi M₁-M₅; α_1 adrenerġiċi; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-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'dożi 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-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine ipproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton 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'tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

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

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

Fi studju ta' 18-il xahar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mħallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdata (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew l-valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għall-lithium jew għall-valproate waħdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skond il-kriterji (dijanostiċi) 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-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jgħix affetwat mill-ikel. Il-biodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta'olanzapine kienet madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine hija fil-biċċa 'l kbira marbuta mal-albumina u ∞_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine hija metabolizzata fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jicċirkola huwa 10-N- glukoronide, li ma jaqsamx il-barriera bejn id-demmi 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 dehru sinifikatament anqas fattività farmakologika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakologika predominanti għejja 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/għurnata ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F' pazjenti femminili f'paragun ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni għiet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 32.3 sigħat) 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'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 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 jpejpux f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kien imtawwal (38.6 kontra 30.4 siegħa) u l-clearance tnaqqset (18.6 kontra 27.7 l/hr).

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Tossiċità akuta (doża wahda)

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

Tossiċità ta' dożi 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 ematologiċi. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'dożi għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru u tibdiliet morfoloġiċi fl-epitilju tal-vaġina u fis-sider.

Tossiċità ematoloġika

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' citotossiċità tal-mudullun. Newtropenja, 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 proġenituri 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'dożi ta' 1.1 mg/kg (3 darbiet id-doża massima fil-bniedem) u l-parametri tar-riproduzzjoni kienu influwenzati fil-firien mogħtija 3 mg/kg (9 darbiet id-doża massima fil-bniedem). Fil-frieħ tal-firien mogħtija olanzapine, kienu osservati dewmien fl-iżvilupp tal-fetu u tnaqqis għal xi żmien fl-attività tal-frieħ.

Mutaġeniċità

Olanzapine ma ikkawżatx mutaġeniċità jew klastoġeniċità f'firxa sħihata' 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 konkluz li olanzapine mhux 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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/09/597/003 Olazax - 10 mg - Pillola - Użu orali - Folja (alu/alu) - 28 pillola
EU/1/09/597/008

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11.12.2009

Data tal-aħħar tiġdid: 11.12.2014

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

{XX/SSSS}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olazax 15 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 15 mg ta' olanzapine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola fiha 0.69 mg ta' aspartame
Għal-lista kompluta ta' eċċipjent, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

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 irreaġixxa għat-trattament ta' olanzapine, olanzapine hija indikata għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara taqsima 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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 taqsima 5.1).

Il-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari: Id-doża rakkomandata tal-bidu hija 10 mg/ġurnata. Għall-pazjenti li diġà qeġhdin 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 supplimentari biex ikunu trattati s-sintomi tal-burdata, kif indikat klinikament.

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

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 taqsima 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

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

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 jpejpu), għandha tingħata kunsiderazzjoni biex titnaqqas id-doża tal-bidu. Żjieda fid-doża, meta indikata, għandha tkun konservattiva f'dawn il-pazjenti.

(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' żieda fil-piż u tibdil fix-xaħmijiet 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 fis-taqsima 6.1.

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

4.7 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 żieda fil-mortalità u r-riskju ta' incident ċerebro-vascolari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il ġimġa), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm żieda ta' darbtejn akbar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti trattati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti trattati bil-plaċebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza oġġla 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 oġġla f'dawk ittrattati b'olanzapine minn dik fil-pazjenti trattati bil-plaċebo, indipendentement minn dawn il-fatturi ta' riskju.

Fl-istess studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti avversi ċerebro-vaskulari (CVAE eż puplesija, attacchi iskemiċi momentaċċi) 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 imħallta kienu identifikati bħala fatturi ta' riskju għal CVAE f'assoċjazzjoni ma' trattament b'olanzapine. L-effikaċċja ta' olanzapine ma kienitx stabbilita f'dawn l-istudji.

Marda ta' Parkinson

Mhux rakkomandat l-użu ta' olanzapine fit-trattament tal-psikożi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna 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 effettiva tal-medicini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess medicini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b' 2.5 mg/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 mħaddna, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'medicini antipsikotiċi, inkluż ZYPREXA, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifaġġja 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-aġġar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbagħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, ġie osservat tibdil mhux mixtieq fil-livell tax-xaħmijiet f'pazjenti kkurati b'olanzapine (ara taqsima 4.8). Tibdil fil-livell tax-xaħmijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod klinikamet xieraq speċjalment f'pazjenti b'ammonti mhux normali ta' xaħmijiet fid-demem u f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi fix-xaħmijiet. Pazjenti kkurati b'medicini antipsikotiċi, inkluż ZYPREXA, għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għal-lipidi skont il-linji gwida antipsikotiċi mħaddna 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' grajjiet 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 ezinofili 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, insomnija, 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-demem jew manjesju baxx fid-demem.

Tromboemboliżmu

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

Attività tas-CNS ġenerali

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 irrappurtati 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' diskajnezza f'riżultat tat-trattament b'sinifikat statistikament validu. Madankollu, r-riskju ta' diskajnezza tardiva jiżdied b'esperożizzjoni għal żmien twil, u għalhekk jekk jidhru s-sinjali jew is-sintomi ta' diskajnezza 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 giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demem tkun mehuda 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, giet rapportat 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

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

4.8 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-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi kkawżat mit-tipjip u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' olanzapine. Giet 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-żjieda medja f' olanzapine C_{max} wara t-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żjieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibbiltà mnaqqsa

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

Fluoxetine (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-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-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 ireddgħu, olanzapine tfacċa 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. 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, newtrogenija (ara taqsima 4.4), diskinezja, pressjoni baxxa mal-waqfien, effetti antikolinerġiċi, žieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied li ma jurux sintomi u li huma momentanji (ara taqsima 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu 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-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 nervuza				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Sonnolenza	Sturdament Akatizja ⁶ Parkinsoniżmu ⁶ Diskineżja ⁶	Aċċessjonijiet li fil-maġġoranza tagħhom kien rrapportat passat mediku ta' aċċessjonijiet jew fatturi tar-riskju għall-aċċessjonijiet ¹¹ Distonja (tinkludi okuloġirazzjoni) ¹¹ Diskineżja tardiva ¹¹ Amnesija ⁹ Disartrja 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 (inkluz l-emboliżmu pulmonari u t-trombozi tal-vini fil-fond) (ara taqsima 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergici ħfief u li jgħaddu malajr inkluzi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tghaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara taqsima 4.4)		Epatite (inkluz mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopecja		Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue				
	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-hlas u wara l-hlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-mediċina 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 Ħruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Għeja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata zieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' tul ta' żmien ta' 47 gurnata), zieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22.2 %), $\geq 15\%$ 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-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliċeridi) kienu oghla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

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

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

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni 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' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pri-eżistenti 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-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-ogħla limitu tal-marġni normali f'madwar 30 % tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod generali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-ogħla limitu tal-marġni normali.

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

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

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

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

Espożizzjoni għal 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 trigliċeridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spicċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demm naqset wara kwazi 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 taqsim 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni ħafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letargija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu komunement osservati.

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

Fi studju kliniku wiehed f'pazjenti b'manija bipolari, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat finċidenza 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 seħhet 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 bipolari kien assoċjat ma' żieda ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem f' 39.9% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux indikat għall-użu fit-tfal u pazjenti adolexxenti taħt it-18-il sena. Għalkemm ma gēwx imwettqa studji kliniċi magħmulin biex iqabblu l-adolexxenti ma' l-adulti, informazzjoni mill-istudji ta' l-adolexxenti giet imqabbla ma' dik ta' l-istudji ta' l-adulti.

It-tabella li ġejja 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 tniżzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji tniżzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. It-termini ta' frekwenza elenkati huma mfissra kif ġej: Komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

<p>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni hafna:</i> Żieda fil-piż¹³, livelli elevati ta' trigliċeridi¹⁴, żieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol¹⁵</p>
<p>Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni hafna:</i> Sedazzjoni (inkluzi: ipersomnja, letargija, sonnolenza).</p>
<p>Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Ħalq xott</p>
<p>Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni hafna:</i> Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara taqsima 4.4).</p>
<p>Investigazzjonijiet <i>Komuni hafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma¹⁶.</p>

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

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

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati 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 ittiegħdet doża eċċessiva (> 10% incidenza) 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-konvulzjoni, koma, possibilment Sindromu Newrolettiku Malinn, depressjoni respiratorja, aspirazzjoni fil-passaġġ respiratorju, pressjoni tad-demg għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari (< 2% tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Ġew rappurtati każijiet fatali b' dozi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b' mod orali.

L-immaniġġar

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettiċi, 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 farmakologiku ta' firxa wiesa' ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi ($K_i < 100$ nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinerġiċi M₁-M₅; α_1 adrenerġiċi; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-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'dożi 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-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine iproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata 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' punteġg ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skond l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġg 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-żjeda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat f'tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

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

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

Fi studju ta' 18-il xahar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mħallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdata (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew l-valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għall-lithium jew għall-valproate waħdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skond il-kriterji (dijanostiċi) 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-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jgħix affetwat mill-ikel. Il-biodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta'olanzapine kienet madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine hija fil-biċċa 'l kbira marbuta mal-albumina u ∞_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine hija metabolizzata fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jicċirkola huwa 10-N- glukoronide, li ma jaqsamx il-barriera bejn id-demmi 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 dehru sinifikatament anqas fattività farmakoloġika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakoloġika 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'paragun ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni ġiet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 32.3 sigħat) 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'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 żieda żgħira fit-tneħħija sistemika u half-time ta' eliminazzjoni aktar mġaġġla meta mqabbla ma' suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (n = 3). Kien hemm aktar nies li jpejpu fost is-suġġetti b'ċirrozi (4/6; 67 %) milli fost is-suġġetti li ma kellhom ebda disfunzjoni epatika (0/3; 0 %).

Tipjip

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Tossiċità akuta (doża wahda)

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

Tossiċità ta' doži repetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti li ippredominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergici, u diżordnijiet periferali ematologiċi. 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-vaġina u fis-sider.

Tossiċità ematoloġika

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. Newtropenja, 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 proġenituri 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 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 sħihata' 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 konkluz li olanzapine mhux 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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/09/597/004 Olazax - 15 mg - Pillola - Użu orali - Folja (alu/alu) - 28 pillola
EU/1/09/597/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11.12.2009

Data tal-aħħar tiġdid: 11.12.2014

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

{XX/SSSS}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olazax 20 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 20 mg ta' olanzapine

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola fiha 0.92 mg ta' aspartame

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

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 irreaġixxa għat-trattament ta' olanzapine, olanzapine hija indikata għall-prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti b'diżordni bipolari (ara taqsima 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 taqsima 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 għas-skizofrenja, għal episodju ta' manija u għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-diżordni bipolari, id-doża ta' kuljum jista' sussegwentement jiġi aġġustat fuq il-bażi ta' l-istat kliniku ndividwali minn 5 mg sa 20 mg/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.

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 taqsima 4.4).

Indeboliment renali u/jew epatiku

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

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-tippjip. 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 wiehed 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.

(Ara taqsimiet 4.5 u 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Olanzapine mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti ta' taħt it-18-il sena peress li m'hemm informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Fl-istudji ta' terminu qasir, ġie rrapportat ammont akbar ta' zieda fil-piż u tibdil fix-xahmijiet 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

Sensittivita' eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-taqsima 6.1.

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

4.8 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.

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-vaskulari. Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li damu minn 6 sa 12-il gimġha), fuq pazjenti anzjani (età medja 78 sena) li kellhom psikozi relatata mad-demenzja u/jew disturbi fil-komportament, kien hemm zieda ta' darbtejn akbar fl-inċidenza ta' mwiet fil-pazjenti ttrattati b'olanzapine, mqabbla ma' pazjenti ttrattati bil-plaċebo (3.5% kontra 1.5%, rispettivament). L-inċidenza 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 jippredisponu 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-psiċozi assoċjata ma' l-agonisti ta' dopamine f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson. Fi studji kliniċi, id-deterjorament fis-sintomi tal-marda ta' Parkinson u alluċinazzjonijiet kienu rrapportati b'mod komuni ħafna u aktar ta' spiss milli bil-plaċebo (ara taqsima 4.8), u olanzapine ma kienx aktar effettiv mill-plaċebo fit-trattament tas-sintomi psiċotiċi. F'dawn l-istudji, il-pazjenti inizjalment kellhom ikunu stabbilizzati fuq id-doża l-aktar baxxa effettiva tal-mediċini kontra l-marda ta' Parkinson (agonist ta' dopamine) u biex jibqgħu fuq l-istess mediċini u doži kontra l-marda ta' Parkinson matul l-istudju. Olanzapine inbeda b' 2.5 mg/gurnata u ždied 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 antipsiċotiċi. 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 jżviluppa 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 antipsiċotiċi kollha, inkluż olanzapine.

Iperglicemija u dijabete

Zokkor għoli fid-demem u/jew żvilupp jew taħrix tad-dijabete xi kultant assoċjati ma' ketoaċidozi 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 antipsiċotiċi mħaddna, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ kliniku xieraq eż. il-livell tal-glukosju fid-demem jittiehed fil-linja bażi, 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbaġħad darba fis-sena. Pazjenti kkurati b'mediċini antipsiċotiċi, inkluż ZYPREXA, għandhom ikunu taħt osservazzjoni għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, polijurja, polifagġa u debbulizza) u pazjenti bid-dijabete mellitus jew li għandhom fatturi ta' riskju għad-dijabete mellitus għandhom jiġu segwiti b'mod regolari f'każ li l-kontroll tal-glukosju jmur għall-agħar. Il-piż għandu jiġi ċċekkjat b'mod regolari eż. fil-linja bażi, 4, 8 u 12-il ġimgħa wara li tkun inbdiet il-kura b'olanzapine u mbaġħad kull 3 xhur.

Tibdil fil-livelli tax-xaħmijiet

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

Attività antikolinergika

Waqt li olanzapine wera attività antikolinergika *in vitro*, esperjenza waqt il-provi kliniċi uriet inċidenza baxxa ta' ġrajjet relatati. Madankollu, minhabba li esperjenza klinika b'olanzapine f'pazjenti b'mard konkomitanti hija limitata, 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.

Newtropsja

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 newtropsja, f'pazjenti b' passat ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun jew tossiċità tal-mudullun minhabba t-tehid ta' xi mediċina, f'pazjenti b' tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun minhabba xi marda konkomitanti, trattament bir-raġġi jew kimoterapija u f'pazjenti b' kundizzjonijiet b' numru għoli taċ-ċelluli eżinofili jew b'xi marda majeloproliferattiva. In-newtropsja 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, żidiet fil-QTc li kienu klinikament sinifikanti (korrezzjoni fil-QT skond Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisekondi [msek] f' kwalunkwe hin wara l-valur bażiku f'pazjenti b'valur bażiku ta' QTcF < 500 msek) ma kienux komuni (0.1% sa 1%) f'pazjenti kkurati b'olanzapine, b'ebda differenza sinifikattiva fl-avvenimenti assoċjati 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-demem jew manjesju baxx fid-demem.

Tromboemboliżmu

B'mod mhux komuni ($\geq 0.1\%$ u $< 1\%$) giet irrappurtata assoċjazzjoni temporali bejn il-kura b'olanzapine u t-tromboemboliżmu fil-vini. Relazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' tromboemboliżmu fil-vini u l-kura b'olanzapine ma gietx stabbilita. Madankollu peress li pazjenti 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 tas-CNS ġenerali

Minhabba 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-alkohol. Minhabba li *in vitro* juri antagoniżmu għal dopamine, olanzapine jista' jantagonizza l-effetti diretti u indiretti ta' l-agonisti ta' dopamine.

Aċċessjonijiet

Olanzapine għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom passat ta' aċċessjonijiet jew li huma soġġetti għall-fatturi li jistgħu jbaxxu l-limitu ta' l-aċċessjonijiet. Aċċessjonijiet ġew irrappurtati 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'espōzizzjoni 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 giet osservata rari fl-anzjani fil-provi kliniċi ta' olanzapine. Huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demem tkun mehuda 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, għie 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

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

4.9 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-metaboliżmu ta' olanzapine jista' jiġi kkawżat mit-tipjip u b' carbamazepine, li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' olanzapine. Għet 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-teħid ta' fluvoxamine kienet 54% fin-nisa li ma jpejpu u 77% fl-irġiel li jpejpu. Iż-żjieda medja fl-AUC ta' olanzapine kienet 52% u 108% rispettivament. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa ta' olanzapine f'pazjenti li qed jużaw fluvoxamine jew xi inibituri oħra ta' CYP1A2, bħal ciprofloxacina. Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' olanzapine jekk jinbeda xi trattament b'inibitur ta' CYP1A2.

Biodisponibbiltà mnaqqsa

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

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

Il-potenzjal ta' olanzapine biex jaffetwa prodotti mediċinali oħra

Olanzapine jista' jantagonizza l-effetti ta' l-antagonisti ta' dopamine diretti jew indiretti.

Olanzapine ma jinibixxi l-iżoenzimi CYP450 prinċipali *in vitro* (eż 1A2, 2D6, 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 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'kemm idumu wara l-għoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Treddiġh

Fi studju fuq nisa b'saħħithom li qed ireddgħu, olanzapine tfaċċa fil-halib tas-sider. L-espożizzjoni (mg/kg) medja fit-trabi fl-istat fiss kienet 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. Minhabba li olanzapine jista' jikkawza 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 antikolinerġiċi, žieda fil-livelli tal-aminotransferases tal-fwied li ma jurux sintomi u li huma momentanji (ara taqsima 4.4), raxx, astenja, gheja, deni, artralġja, žieda fil-livell tal-alkaline phosphatase, livell għoli ta' gamma glutamyltransferase, livell għoli ta' aċtu uriku, livell għoli ta' creatine phosphokinase u edima.

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja huma mniżżla r-reazzjonijiet avversi u t-testijiet tal-laboratorju osservati minn rapporti magħmula b'mod spontanju u minn studji kliniċi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu 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-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-diġabete, xi kultant assoċjata ma' ketoaċidożi jew koma inklużi xi każijiet fatali (ara taqsima 4.4) ¹¹	Ipotermija ¹²	
Disturbi fis-sistema nervuza				

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 (inkluz l-emboliżmu pulmonari u t-trombozi tal-vini fil-fond) (ara taqsima 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
		Epistassi ⁹		
Disturbi gastro-intestinali				
	Effetti antikolinergiči ħfief u li jgħaddu malajr inkluzi stitikezza u ħalq xott	Nefha fl-addome ⁹ Tnixxija qawwija ta' saliva ¹¹	Pankreatite ¹¹	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
	Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) bla sintomi u li tghaddi malajr, speċjalmet fil-bidu tal-kura (ara taqsima 4.4)		Epatite (inkluz mard tal-fwied tat-tip epatoċellulari, kolestatiku jew tat-tnejn flimkien) ¹¹	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				

Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
	Raxx	Reazzjoni ta' fotosensittività Alopecja		Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue				
	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-hlas u wara l-hlas				
				Sindromu ta' rtirar mill-mediċina 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 Ħruġ eċċessiv jew spontanju tal-ħalib mis-sider Ginekomastija/tkabbir żejjed tas-sider fl-irġiel	Prijapiżmu ¹²	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
	Astenja Għeja Edima Deni ¹⁰			
Investigazzjonijiet				
Livelli elevati ta' prolactin fil-plażma ⁸	Żieda f'alkaline phosphatase ¹⁰ Creatine phosphokinase għoli ¹¹ Gamma Glutamyltransferase għoli ¹⁰ Uric Acid għoli ¹⁰	Żieda fil-bilirubin totali		

¹ Ġiet osservata zieda fil-piż klinikament sinifikanti fil-kategoriji kollha fil-linja bażi ta' l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI). Wara kura għal żmien qasir (medjan ta' tul ta' żmien ta' 47 gurnata), zieda fil-piż ta' $\geq 7\%$ mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet komuni hafna (22.2 %), $\geq 15\%$ 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-żidiet medji fil-livelli tax-xahmijiet waqt is-sawm (kolesterol totali, LDL kolesterol, u trigliċeridi) kienu oghla f'pazjent li fil-linja bażi ma wrewx evidenza ta' problemi fil-kontroll tax-xahmijiet.

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

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

⁵ Innotat għal livelli normali waqt is-sawm fil-linja bażi (< 1.69 mmol/l) li żdiedu għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l). Tibdil fit-trigliċeridi waqt is-sawm mil-limitu tan-normal fil-linja bażi (≥ 1.69 mmol/l- < 2.26 mmol/l) għal għoljin (≥ 2.26 mmol/l) kienu komuni 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' dożi titrati ta' haloperidol. Fl-assenza ta' tagħrif dettaljat dwar passat pri-eżistenti 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 ġimgha, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prolactin qabżu l-oghla limitu tal-marġni normali f'madwar 30 % tal-pazjenti kkurati b'olanzapine u li bħala linja bażi kellhom valuri normali ta' prolactin. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti, l-elevazzjonijiet, b'mod ġenerali, ma kinux kbar u baqgħu taħt il-livell ta' darbtejn l-oghla limitu tal-marġni normali.

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

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

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

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

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

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tibdil avvers, klinikament sinifikanti fiż-żieda fil-piż, fil-glucose, fil-kolesterol totali/LDL/HDL jew trigliċeridi żdied maż-żmien. F'pazjenti adulti li spiċċaw 9-12-il xahar ta' terapija, ir-rata taż-żieda fil-medja tal-glucose fid-demm naqset wara kwazi 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 taqsim 4.4). Reazzjonijiet avversi komuni ħafna assoċjati ma' l-użu ta' olanzapine f'dan il-grupp ta' pazjenti kienu mixi mhux normali u waqgħat. Il-pulmonite, iż-żieda fit-temperatura tal-ġisem, il-letargija, l-eritema, l-alluċinazzjonijiet viżivi u l-inkontinenza ta' l-awrina kienu komunement osservati.

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

Fi studju kliniku wiehed f'pazjenti b'manija bipolarari, terapija b'valproate flimkien ma' olanzapine rriżultat finċidenza 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 seħhet 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 bipolarari 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 giet 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 hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

<p>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni hafna:</i> Żieda fil-piż¹³, livelli elevati ta' trigliċeridi¹⁴, żieda fl-aptit. <i>Komuni:</i> Livelli għolja ta' kolesterol¹⁵</p>
<p>Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni hafna:</i> Sedazzjoni (inkluzi: ipersomnja, letargija, sonnolenza).</p>
<p>Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni:</i> Ħalq xott</p>
<p>Disturbi fil-fwied u fil-marrara <i>Komuni hafna:</i> Żieda ta' aminotransferases tal-fwied (ALT/AST; ara taqsima 4.4).</p>
<p>Investigazzjonijiet <i>Komuni hafna:</i> Tnaqqis fil-bilirubin totali, żieda ta' GGT, livelli elevati ta' prolactin fil-plażma¹⁶.</p>

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

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

¹⁶ F'47.4% tal-pazjenti adolexxenti ġew irrappurtati 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 ittiegħdet doża eċċessiva (> 10% incidenza) 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-demg għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb irregolari (< 2% tal-każijiet ta' doża eċċessiva) u arrest kardjopulmonari. Ġew rappurtati każijiet fatali b' dozi akuti u eċċessivi baxxi daqs 450 mg iżda kien hemm ukoll każ fejn pazjent baqa ħaj wara doża eċċessiva akuta ta' madwar 2 g ta' olanzapine meħud b' mod orali.

L-immaniġġar

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikolettiċi, diazepines, oxazepines, thiazepines u oxepines, kodiċi ATC N05A H03.

Effetti farmakodinamiċi

Olanzapine hija sustanza antipsikotika, kontra l-manija u stabilizzatur tal-burdata li turi profil farmakologiku ta' firxa wiesa' ta' sistemi ta' riċetturi.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, olanzapine wera firxa ta' affinitajiet għar-riċetturi ($K_i < 100$ nM) għal riċetturi ta' serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; riċetturi muskariniċi kolinerġiċi M₁-M₅; α_1 adrenerġiċi; riċetturi histamine H₁. Studji fuq l-imġiba ta' l-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'dożi 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-Pożitroni (PET) f'voluntiera b'saħħithom, olanzapine ipproduċa okkupanza ta' 5HT_{2A} oghla mir-riċettur ta' dopamine D₂. Ma' dan, studju ta' immaġni ta' Tomografija Kkomputerizzata bl-Emissjoni ta' Foton 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' punteġg ta' 16.6 meħud fil-bidu tal-kura skond l-iskala li tivvaluta d-dipressjoni ta' Montgomery-Asberg), analiżi prospettiva sekondarja tat-tibdil fil-punteġg 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-żjeda ta' olanzapine 10 mg (terapija flimkien ma' lithium jew valproate) wara 6 ġimgħat irriżultat f'tnaqqis akbar tas-sintomi tal-manija milli b'monoterapija b'lithium jew b'valproate.

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

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

Fi studju ta' 18-il xahar f'pazjenti b'manija jew b'episodji mħallta stabilizzati fuq olanzapine flimkien ma' stabilizzatur tal-burdata (lithium jew valproate), l-użu fit-tul ta' olanzapine flimkien ma' lithium jew l-valproate ma kienx statistikament sinifikanti superjuri għall-lithium jew għall-valproate waħdu biex jittardja r-rikorrenza bipolari, kif definit skond il-kriterji (dijanostiċi) 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-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi żmien 5 sa 8 sigħat. L-assorbiment ma jgħix affetwat mill-ikel. Il-biodisponibilità assoluta orali relattiva għal amministrazzjoni fil-vina ma' kienitx determinata.

Distribuzzjoni

Ir-rabta mal-proteina fil-plażma ta'olanzapine kienet madwar 93% fuq il-firxa tal-konċentrazzjoni ta' madwar 7 sa xi 1000 ng/ml. Olanzapine hija fil-biċċa 'l kbira marbuta mal-albumina u ∞_1 -acid-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Olanzapine hija metabolizzata fil-fwied minn metodi konjugattivi u ossidattivi. Il-prodott metaboliku li l-aktar jicċirkola huwa 10-N- glukoronide, li ma jaqsamx il-barriera bejn id-demmi 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 dehru sinifikatament anqas fattività farmakologika *in vivo* milli olanzapine fi studji fuq l-annimali. L-attività farmakologika predominanti għejja 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/għurnata ma kienx assoċjat ma' xi profil distint ta' avvenimenti avversi.

F' pazjenti femminili f'paragun ma' dawk maskili il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni għiet kemmxejn mtawla (36.7 kontra 32.3 sigħat) 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'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 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 jpejpux f'paragun ma' dawk li jpejpu (irġiel u nisa) il-medja tal-half life ta' l-eliminazzjoni kien imtawwal (38.6 kontra 30.4 siegħa) u l-clearance tnaqqset (18.6 kontra 27.7 l/hr).

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Tossiċità akuta (doża wahda)

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

Tossiċità ta' doži repetuti

Fi studji sa 3 xhur fil-ġrieden u sa sena fil-firien u fil-klieb, l-effetti li ippredominaw kienu d-depressjoni CNS, effetti antikolinergiċi, u diżordnijiet periferali ematologiċi. Żvilupp it-tolleranza għad-depressjoni CNS. Il-parametri ta' l-iżvilupp kienu mnaqqsa b'doži għoljin. Effetti reversibbli konsistenti ma' prolaktin elevat fil-firien inkludew tnaqqis fil-piż ta' l-ovarji u ta' l-utru u tibdiliet morfoloġiċi fl-epitilju tal-vaġina u fis-sider.

Tossiċità ematoloġika

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. Newtropenja, 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 proġenituri 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 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 sħihata' 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 konkluz li olanzapine mhux 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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/09/597/005 Olazax - 20 mg - Pillola - Użu orali - Folja (alu/alu) - 28 pillola
EU/1/09/597/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11.12.2009
Data tal-aħħar tiġdid: 11.12.2014

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medċinali 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**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI 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-hruġ 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 (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

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

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

Ma japplikax.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olazax 5 mg pilloli

olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 5 mg olanzapine.

3. LISTA TA' ĊĊIPJENTI

Fiha aspartame.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola 28 pillola

Pillola 56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-halq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

EU/1/09/597/001 Olazax - 5 mg - Pillola - Użu orali - Folja (alu/alu) - 28 pillola
EU/1/09/597/006

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

Olazax 5 mg pilloli

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

Olazax 5 mg pilloli

olanzapine

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

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

Olazax 7.5 mg pilloli

olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 7.5 mg olanzapine.

3. LISTA TA' ĊĊIPJENTI

Fiha aspartame.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola 28 pillola

Pillola 56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-halq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen 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 TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

EU/1/09/597/002 Olazax - 7.5 mg - Pillola - Użu orali - Folja (alu/alu) - 28 pillola
EU/1/09/597/007

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

Olazax 7.5 mg pilloli

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

Olazax 7.5 mg pilloli

olanzapine

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olazax 10 mg pilloli

olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 10 mg olanzapine.

3. LISTA TA' ĊĊIPJENTI

Fiha aspartame.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola 28 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-halq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen 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 TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

EU/1/09/597/003 Olazax - 10 mg - Pillola - Użu orali - Folja (alu/alu) - 28 pillola
EU/1/09/597/008 Olazax

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

Olazax 10 mg pilloli

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

Olazax 10 mg pilloli

olanzapine

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olazax 15 mg pilloli

olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 15 mg olanzapine.

3. LISTA TA' ĊĊIPJENTI

Fiha aspartame.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola 28 pillola

Pillola 56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-halq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MAJINTLAHAQX 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

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

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

EU/1/09/597/004 Olazax - 15 mg - Pillola - Użu orali - Folja (alu/alu) - 28 pillola
EU/1/09/597/009

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

Olazax 15 mg pilloli

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

Olazax 15 mg pilloli

olanzapine

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olazax 20 mg pilloli

olanzapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 20 mg olanzapine

3. LISTA TA' ĊĊIPJENTI

Fiha aspartame.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola 28 pillola

Pillola 56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-halq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET 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 Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/09/597/005 Olaxax - 20 mg - Pillola - Użu orali - Folja (alu/alu) - 28 pillola
EU/1/09/597/010

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

Olaxax 20 mg pilloli

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

Olazax 20 mg pilloli

olanzapine

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Olazax 5 mg pilloli
Olazax 7.5 mg pilloli
Olazax 10 mg pilloli
Olazax 15 mg pilloli
Olazax 20 mg pilloli

Olanzapine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina 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-mediċina għet 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'inhil Olazax u għalxiex tintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Olazax
3. Kif għandek tieħu Olazax
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Olazax
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhil OLAZAX u għalxiex jintuża

Olazax fih is-sustanza attiva olanzapine. Olazax jappartjeni għall-grupp ta' mediċini msejħa antipsikotiċi u hija użata fil-kura ta' dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin:

- Skizofrenija, marda b'sintomi bħal li tisma', li tara jew li thoss affarijiet li mhux qegħdin hemm, twemmin żbaljat, suspetti mhux tas-soltu, u li tinghalaq 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 Olazax jippreveni li dawn is-sintomi jerġgħu jseħħu f'pazjenti bipolari, fejn l-episodju ta' manija rrisponda għall-kura b'olanzapine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Olazax

Tieħux Olazax

- Jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għal olanzapine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fit-taqsim 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 ġewwa l-għajn).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Olazax

- L-użu ta' Olazax 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 Olazax għid lit-tabib tiegħek.
- Rari ħafna, mediċini ta' dan it-tip jikkawżaw taħlita ta' deni, nifs mgħaġġel, għaraq, ebusija tal-muskoli u ħedla jew ngħas. Jekk jiġrilek hekk għid lit-tabib tiegħek minnufih.
- Instab li kien hemm zieda fil-piż f'pazjenti li qed jieħdu Olazax. Il-piż tiegħek għandu jiġi ċċekkjat minnek u mit-tabib tiegħek. Jekk ikun hemm bżonn ikkunsidra li tara dietologu/a jew tiegħu xi għajjnuna permezz ta' pjan ta' dieta.
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm u livelli għolja ta' xaħmijiet (trigliceridi u kolesterol) instabu f'pazjenti li qed jieħdu Olazax. 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 Olazax u b'mod regolari waqt il-kura.
- Għid lit-tabib jekk inti jew xi hadd fil-familja tiegħek għandu passat mediku ta' ċapep fid-demm, għax dawn il-mediċini ġew assoċjati mal-formazzjoni ta' ċapep fid-demm.

Jekk issoffri minn xi mard elenkat hawn taht għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibli:

- Puplesija jew puplesija "ħafifa" (sintomi temporanji ta' puplesija)
- Mard ta' Parkinson
- Problemi tal-prostata
- Intestin ibblokkat (Ileus paralitiku)
- Mard tal-fwied jew tal-kliewi
- Disturbi tad-demm
- Mard tal-qalb
- Dijabete
- Accessjonijiet
- Jekk taf li tista' tkun nieqes mill-melħ minħabba dijarea u rimettar (qed/a taqla') severi li jkunu fit-tul jew minħabba l-użu fit-tul tad-dijuretiċi (pilloli tal-pipi)

Jekk tbatu mid-demenzja, int jew min jiegħu 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 l-pressjoni tiegħek tista' tiġi eżaminata mit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Olazax mhux għal pazjenti li għandhom anqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Olazax

Ħu biss mediċini oħra waqt li qed tiegħu Olazax jekk it-tabib tiegħek jgħidlek li tista'. Jista' jkun li tħossok imħeddel jekk tiegħu Olazax 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 medicina 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 ciprofloxacin (antibijotiku), għax jista' jkun hemm bżonn li tbiddel id-doża tiegħek ta' Olazax.

Olazax mal-alkohol

Tixrobx alkohol jekk qed tiegħu Olazax għax Olazax u l-alkohol flimkien jistgħu jheddluk.

Tqala u Treddigh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Hemm ir-riskju li thossok imħeddel meta tingħata Olazax. Jekk jiġrilek hekk issuqx u m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni. Għid lit-tabib tiegħek.

Olazax fih Aspartame:

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

3. Kif għandek tieħu Olazax

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kemm tieħu pilloli ta' Olazax u kemm għandek iddum tieħodhom. Id-doża ta' kuljum ta' Olazax hija bejn 5 mg u 20 mg. Ikkonsulta mat-tabib tiegħek jekk jerggħu jiġuk is-sintomi imma tieqafx tieħu Olazax sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Għandek tieħu l-pilloli Olazax darba kuljum wara li tingħata parir mit-tabib tiegħek. Ipprova hu l-pilloli tiegħek kuljum fl-istess ħin. Ma jimpurtax jekk teħodhom ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli miksija ta' Olazax huma għall-użu orali. Għandek tibra' l-pilloli Olazax sħaħ bl-ilma.

Jekk tieħu Olazax aktar milli suppost

Pazjenti li ħadu iżjed Olazax milli suppost kellhom dawn is-sintomi li ġejjin: thabbit mgħaġġel tal-qalb, aġitazzjoni/aggressività, problemi biex jitkellmu, movimenti mhux tas-soltu (speċjalment tal-ħalq u ta' l-ilsien) u tnaqqis fil-livell ta' koxxjenza. Sintomi oħra jistgħu jkunu: konfużjoni akuta, aċċessjonijiet (epilessija), koma, taħlita ta' dawn is-sintomi, deni, nifs aktar mgħaġġel, għaraq, ebusija tal-muskoli u ħedla jew ngħas, tnaqqis fil-frekwenza ta' nifsijiet, aspirazzjoni, pressjoni tad-demmi għolja jew baxxa, ritmi mhux normali tal-qalb. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-isptar mill-ewwel jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi. Uri l-pakkett tal-pilloli tiegħek lit-tabib.

Jekk tinsa tieħu Olazax:

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

Jekk tieqaf tieħu Olazax

Tieqafx tieħu l-pilloli tiegħek sempliċement għaliex thossok aħjar. Huwa importanti li tibqa' tieħu Olazax sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Olazax f'daqqa, jista' jkollok sintomi bħal għaraq, ma tkunx tista' torqod, roġħda, ansjetà jew tqalligħ u rimettar. It-tabib tiegħek jista' jissuggerilek li tnaqqas id-doża bil-mod qabel ma twaqqaf il-kura.

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

4. Effetti sekundarji possibbli

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

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek:

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

Effetti sekundarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni) jinkludu żieda fil-piż; ngħas; u żidiet fil-livelli ta' prolactin fid-demmm. Fl-istadji bikrija tal-kura, xi persuni jistgħu jhossuhom sturduti jew mhux f'sikkithom (il-qalb thabbat bil-mod), speċjalment waqt li jkunu qegħdin iqumu minn pożizzjoni mimduda jew minn bil-qiegħda. Dan normalment jgħaddi waħdu iżda jekk le għid lit-tabib tiegħek.

Effetti sekundarji 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, żidiet temporanji tal-enzimi tal-fwied; żidiet fil-livelli ta' zokkor fid-demmm u fl-awrina; żidiet fil-livelli tal-aċidu uriku u tal-creatine phosphokinase fid-demmm; thossok aktar bil-ġuħ; sturdament; irrekwitezza; roġħda; movimenti mhux tas-soltu (diskajnisjas); stitikezza; ħalq xott; raxx; titef il-forzi; għeja estrema; retenzjoni tal-ilma li twassal għal nefha fl-idejn, għekiesi jew saqajn; deni; uġiġh fiġ-ġogi u disfunzjonijiet sesswali bħal tnaqqis fil-libido fl-irġiel u fin-nisa jew disfunzjoni erettili fl-irġiel.

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

Effetti sekundarji 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 wġiġh qawwi fl-istonku, deni u taqlib; mard tal-fwied li jidher bħala sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn; mard fil-muskoli li jippreżenta ruħu bħala wġiġh li m'għandux spjegazzjoni; u erezzjoni mtawla u/jew bl-uġiġh.

Effetti sekundarji 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-influwenza b'raxx fuq il-wiċċ li mbagħad issir raxx estensiv, deni għoli, glandoli limfatiċi minfuħin, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied li jidhru fit-testijiet tad-demmm u żieda f'tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (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-ġisem, ħmura fil-ġilda u jistgħu jkollhom problemi fil-mixi. Xi kazijiet fatali kienu rapportati f'dan il-grupp partikolari ta' pazjenti.

F'pazjenti li għandhom il-marda ta' Parkinson, Olazax tista' tagħmel is-sintomi aġar.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Olazax

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-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiha Olazax

- Is-sustanza attiva hi olanzapine.
- Kull Olazax pillola fiha 5 mg, 7.5 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' Olazax u l-kontenuti tal-pakkett

Olazax tiġi bħala pilloli tondi, ċatti, kulur isfar bil-ġnub imċanfrin b' 'B' imnaqqax fuq naħa waħda.

Olazax X 7.5 mg:

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

Olazax 10 mg:

pilloli tondi, ċatti, kulur isfar bil-ġnub imċanfrin b' 'OL' imnaqqax fuq naħa waħda u b' 'D' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Olazax 15 mg:

pilloli tondi, ċatti, kulur isfar bil-ġnub imċanfrin b' 'OL' imnaqqax fuq naħa waħda u b' 'E' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Olazax 20 mg:

Pilloli tondi, ċatti, kulur isfar bil-ġnub imċanfrin b' 'OL' imnaqqax fuq naħa waħda u b' 'F' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Olazax 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg jiġu f'folji tal-fojl tal-aluminju ta' 28 & 56 pillola

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4

Ir-Repubblika Ċeka

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>