

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Zalasta 5 mg tableta

Zalasta 10 mg tableta

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Zalasta 5 mg tableta

1 tabletë përmban 5 mg olanzapinë.

Zalasta 10 mg tableta

1 tabletë përmban 10 mg olanzapinë.

Eksipientët me efekt të njohur

Zalasta 5 mg tableta

1 tabletë 5 mg përmban 80,9 mg laktozë.

Zalasta 10 mg tableta

1 tabletë 10 mg përmban 161,8 mg laktozë.

Për një listë të të gjithë eksipientëve, shiqoni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACUETIKE

Tableta.

Zalasta 5 mg tableta

Tabletat janë të rrumbullakëta, pak bikonvekse, me ngjyrë të verdhë me pika të mundshme individuale të verdha dhe me një mbishkrim "5".

Zalasta 10 mg tableta

Tabletat janë të rrumbullakëta, pak bikonvekse, me ngjyrë të verdhë me pika të mundshme individuale të verdha dhe me një mbishkrim "10".

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Të rriturit

Olanzapinë indikohet për trajtimin e shizofrenisë.

Olanzapina është efektive në ruajtjen e përmirësimit klinik gjatë terapisë vazhduese në pacientë të cilët kanë treguar një reagim fillestar të trajtimit.

Olanzapina indikohet për trajtimin e moderuar të episodit të rëndë maniak.

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në pacientët të cilëve episodi maniak i është përgjigjur trajtimit me olanzapinë, olanzapina indikohet për parandalimin e përsëritjes në pacientët me çrregullim bipolar (shih seksionin 5.1).

4.2 Dozimi dhe mënyra e administrimit

Të rriturit

Shizofrenia: Doza e rekomanduar fillestare për olanzapinë është 10 mg / ditë.

Episode të manisë: Doza fillestare është 15 mg si një dozë e vetme ditore në monoterapi ose 10 mg në ditë në terapi të kombinuar (shih seksionin 5.1).

Parandalimi i përsëritjes në çrregullim bipolar: Doza e rekomanduar fillestare është 10 mg / ditë. Për pacientët të cilët kanë qenë duke marr olanzapinë për trajtimin e episodit maniak, vazhdojnë terapinë për parandalimin e përsëritjes me të njëjtën dozë. Nëse ndodh një episod i ri maniak, i përzier, ose depresive, trajtimi me olanzapinë duhet të vazhdojë (me dozë të optimizuar sipas nevojës), me terapi shtesë për të trajtuar simptomat e disponimit, siç indikohet klinikisht.

Gjatë trajtimit të shizofrenisë, episodi maniak dhe parandalimi i përsëritjes në çrregullim bipolar, doza ditore mund më pas të rregullohet në bazë të gjendjes klinike individuale brenda intervalit 5 - 20 mg / ditë. Një rritje në një dozë më të madhe se doza e rekomanduar fillestare këshillohet vetëm pas rivlerësimit të përshtatshëm klinik dhe në përgjithësi duhet të ndodh në intervale jo më pak se 24 orë. Olanzapina mund të jepet pavarësisht ushqimit pasi që absorbimi nuk ndikohet nga ushqimi. Zvogëlimi gradual i dozës duhet të merret parasysh kur ndërprehet trajtimi me olanzapinë.

Popullatat e posaçme

Të moshuarit

Një dozë fillestare e ulët (5 mg / ditë) nuk indikohet në mënyrë rutinore, por duhet të konsiderohet për pacientët e moshës 65 vjeç dhe mbi këtë moshë kur faktorët klinik këtë lejojnë (shih gjithashtu seksionin 4.4).

Dëmtimi i veshkave dhe / ose mëlçisë

Një dozë e ulët fillestare (5 mg) duhet të konsiderohet për pacientët të tillë. Në raste të pamjaftueshmërisë hepatike të moderuar (cirozë, Child-Pugh Klasa A ose B), doza duhet të jetë duke filluar nga 5 mg dhe të rritet vetëm me kujdes.

Duhanpirësit

Doza e fillimit dhe dozat në vazhdim nuk duhet të ndryshohen në mënyrë rutinore për jo-duhanpirësit në krahasim me duhanpirësit. Metabolizmi i olanzapinës mund të shqetësohet nga konsumimi i duhanit. Rekomandohet përcjellja klinike dhe nëse sipas nevojës mund të merret parasysh rritja e dozës së olanzapinës (shih seksionin 4.5).

Kur më shumë se një faktor është i pranishëm që mund të rezultojë në metabolizmin e ngadalshëm (gjinia femërore, moshë geriatrike, gjendja e jo-duhanpirësit), konsideratë duhet t'i jepet uljes së dozës fillestare. Në pacientë të tillë rritja e dozës duhet të bëhet në mënyrë të kujdesshme, kur indikohet eskalimi i dozës.

(Shih seksionet 4.5 dhe 5.2.)

Popullata pediatrike

Olanzapina nuk rekomandohet për përdorim te fëmijët dhe adoleshentët më të rinj se 18 vjet për shkak të mungesës së të dhënave rreth sigurisë dhe efikasitetit. Në studimet afatshkurtëra është shënuar rritje

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

e peshës trupore, rritje e lipideve dhe prolaktinës në krahasim me studimet te pacientët e rritur (shih seksionet 4.4, 4.8, 5.1 dhe 5.2).

4.3 Kundërrindikimet

Mbindjeshmëri në substancën aktive ose në ndonjë nga eksipientët e listuara në seksionin 6.1. Pacientët me rrezik të njohur të glaukomës me kënd të ngushtë.

4.4 Përkujdesjet gjatë përdorimit

Gjatë trajtimit antipsikotik, përmirësimi i gjendjes klinike të pacientit mund të marrë disa ditë deri në disa javë. Pacientët duhet të monitorohen nga afër gjatë kësaj periudhe.

Psikozat të lidhura me dementijën dhe / ose çrregullime në sjellje

Olanzapina nuk rekomandohet te pacientët me psikozë të lidhur me demencë dhe / ose çrregullim të sjelljes për shkak të rritjes së mortalitetit dhe rrezikut nga pengesat cerebrovaskulare. Në hulumtimet klinike të kontrolluara me placebo (kohëzgjatja 6 deri në 12 javë) me pacientë të moshuar me moshë mesatare (78 vjeç) të cilët kishin psikozat të lidhura me dementijën dhe / ose çrregullime në sjellje, ka pasur një rritje dy herë më të madhe të incidencës të rasteve të vdekjes në pacientët e trajtuar me olanzapinë në krahasim me pacientët e trajtuar me placebo (3,5% vs 1,5%, respektivisht). Incidenca e lartë e rasteve të vdekjes nuk u shoqërua me rritjen e dozës së olanzapinës (doza ditore mesatare ishte 4,4 mg) ose kohëzgjatjes së trajtimit. Faktorët e rrezikut të cilët te këta pacientë krijuan predispozitën për rritjen e vdekshmërisë përfshijnë moshën > 65 vjeç, disfagia, sedatim, kequshqyerja dhe dehidratimi, gjendja e mushkërive (p.sh. pneumoni, me ose pa aspiracion), apo përdorimi i njëkohshëm i benzodiazepinave. Megjithatë, pavarësisht këtyre faktorëve të rrezikut, incidenca e vdekjes ishte më e lartë në pacientët e trajtuar me olanzapinë sesa në pacientët e trajtuar me placebo.

Në hulumtimet e njëjta klinike janë raportuar ngjarjet cerebrovaskulare të padëshiruara (p.sh. CVAE, goditje, sulm i rastit ishemic), duke përfshirë raste të vdekjes. Numri i ngjarjeve cerebrovaskulare të padëshiruara ishte tre herë më i madh në pacientët e trajtuar me olanzapinë në krahasim me pacientët e trajtuar me placebo (1,3% vs 0,4%, respektivisht). Te të gjithë pacientët e trajtuar me olanzapinë dhe placebo të cilët kanë përjetuar një ngjarje cerebrovaskulare faktorët e rrezikut kanë qenë të pranishmë prej më herët. Moshë > 75 vjeç dhe dementia e komplikuar / vaskulare janë identifikuar si faktorët e rrezikut për CVAE gjatë trajtimit olanzapinë. Efikasiteti i olanzapinës nuk u vërtetua në këto hulumtime.

Sëmundja e Parkinsonit

Nuk rekomandohet përdorimi i olanzapinës në trajtimin e psikozave të shkakuar nga marrja e dopaminës agonist në pacientët me sëmundjen e Parkinsonit. Në hulumtimet klinike është raportuar shumë shpesh përkeqësimi i simptomatologjisë parkinsonike dhe halucinacione, dhe atë më shpesh se me placebo (shih seksionin 4.8), dhe olanzapina nuk ishte më efektive se sa placebo në trajtimin e simptomave psikotike. Në këto hulumtime, nga pacientët fillimisht është kërkuar që të qëndrojnë në dozën më të ulët efektive të antiparkinsonikëve (agonist dopaminë) dhe të mbeten në antiparkinsonikët e njëjtë dhe në doza të njëjta gjatë gjithë hulumtimit. Olanzapina ka filluar në 2,5 mg / ditë dhe është rritur gradualisht në një maksimum prej 15 mg / ditë bazuar në gjykimin e hulumtuesit.

Sindromi neuroleptik malinj (SNM)

SNM është një gjendje potencialisht e rrezikshme për jetën e lidhur me barnat antipsikotike. Gjithashtu janë raportuar raste të rralla si SNM të lidhura me olanzapinën. Manifestimet klinike të SNM janë hiperpireksia, ngurtësi e muskujve, gjendje e ndryshuar mendore dhe gjendje e paqëndrueshme e sistemit nervor autonom (puls i parregullt apo tensioni i gjakut, takikardia, diaforeza, dhe disritmija kardiace). Shenja të tjera mund të përfshijnë rritje të kreatinin fosfokokinazës, mioglobulinuria (rabdomioliza), dhe insuficiençë akute renale. Nëse një pacienti zhvillon shenja dhe

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

simptoma tregues i SNM, ose paraqiten ethe të pashpjegueshme pa manifestime të tjera klinike të SNM, të gjitha barnat antipsikotike, përfshirë olanzapinën duhet të ndërpriten.

Hiperglikemia dhe diabeti

Kohë pas kohe është raportuar hiperglikemia dhe / ose zhvillimi ose përkeqësimi i diabetit, që me raste ka qenë i shoqëruar me ketoacidozë ose gjendje kome, duke përfshirë edhe disa raste fatale (shih seksionin 4.8). Në disa raste është raportuar një para rritje e peshës trupore që mund të jetë një faktor predispozues. Këshillohet monitorim i përshtatshëm klinik në përputhje me udhëzimet antipsikotike që shfrytëzohen, p.sh. matjen e glukozës në gjak, 12 javë pas fillimit të trajtimit me olanzapinë dhe çdo vit më pas. Pacientët e trajtuar me ndonjë bare psikotrop, duke përfshirë Zalasta, duhet të kontrollohen për shenja dhe simptoma të hiperglikemisë (të tilla si polidipsia, poliuria, polifagia dhe dobësisë) dhe pacientët me diabet mellitus ose me faktorë rreziku për diabet mellitus duhet të monitorohet rregullisht për përkeqësimin e kontrollit të glukozës. Pësia duhet të monitorohet rregullisht, p.sh. bazike, 4, 8 dhe 12 javë pas fillimit të trajtimit me olanzapinë dhe çdo tre muaj më pas.

Ndryshimet e lipideve

Ndryshime të padëshirueshme të lipide janë vërejtur në pacientët e trajtuar me olanzapinë në hulumtimet e kontrolluara me placebo (shih seksionin 4.8). Ndryshimet e lipideve duhet të trajtohen si klinikisht të përshtatshme, veçanërisht në pacientët dislipidemik dhe në pacientët me faktorë rreziku për zhvillimin e çrregullimeve të lipideve. Pacientët e trajtuar me ndonjë bar psikotrop, duke përfshirë Zalastën, duhet të monitorohen rregullisht për lipide në përputhje me udhëzimet antipsikotike që shfrytëzohen, p.sh. në fillim, 12 javë pas fillimit të trajtimit me olanzapinë dhe çdo 5 vjet pas.

Aktiviteti antikolinergjik

Përderisa olanzapina ka demonstruar aktivitet antikolinergjik *in vitro*, përvoja gjatë hulumtimeve klinike zbuloi një incidencë të ulët të ngjarjeve të tilla. Megjithatë, pasi që përvoja klinike me olanzapinë në pacientët me sëmundje shoqëruese është e kufizuar, këshillohet kujdes në përshkrimin e recetave për pacientët me hipertrofi të prostatës, ose ileus parolitik dhe në ngjarjet e ngjashme.

Funksioni hepatic

Shpesh janë parë ngritje të rastit asimptomatike të aminotransferazës hepatike, ALT, AST, sidomos në fillim të trajtimit. Kujdes duhet të ushtrohet me pacientët me ALT dhe / ose AST të ngjitur, në pacientët me shenja dhe simptoma të dëmtimit hepatic, në pacientët me para-kushtet ekzistuese lidhur me rezervë të kufizuar të funksionit hepatic, dhe në pacientët të cilët janë duke u trajtuar me barna potencialisht hepatotoksike. Në rastet kur diagnostifikohet hepatit (duke përfshirë sëmundjet hepatocelulare, kolestatike ose të përziera të mëlçisë), trajtimi me olanzapinë duhet të ndërpritet.

Neutropenia

Kujdes duhet të ushtrohet në pacientët me numër të ulët të leukociteve dhe / ose neutrofileve për çfarëdo shkak, në pacientët që marrin barna të njohura për të shkaktuar neutropeninë, në pacientët me një histori të depresionit / toksicitetit të funksionit të palcës kockore e shkaktuar nga sëmundje shoqëruese, terapi rrezatimi apo kimioterapi dhe në pacientët me gjendje hipereosinofilike ose me sëmundje mieloproliferative. Neutropenia është raportuar zakonisht kur olanzapina dhe valproati janë përdorur njëkohësisht (shih seksionin 4.8).

Ndërprerja e trajtimit

Simptomat akute të tilla si djersitje, pagjumësi, dridhje, ankthi, mundim apo të vjella janë raportuar rrallë ($\geq 0,01\%$ and $< 0,1\%$), kur është ndalur papritmas trajtimi me olanzapinë.

QT interval

Në hulumtimet klinike, zgjatjet të rëndësishme QTc (Fridericia QT correction [QTcF] ≥ 500 milliseconds [msec] në çdo kohë pas gjendjes fillestare në pacientët me gjendje fillestare QTcF < 500 msec) ishin jo të zakonshme (0,1% deri në 1%) në pacientët e trajtuar me olanzapinë, pa dallime të

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

rëndësishme në ngjarjet e shoqëruara kardiale krahasuar me trajtimin me placebo. Megjithatë, kujdes duhet të ushtrohet kur olanzapina përshkruhet me barna të njohura për të rritur intervalin QTc, sidomos në të moshuarit, në pacientët me sindromin kongjenital të gjatë QT, dështimi kongjektiv i zemrës, hipertrofi e zemrës, hipokalemia ose hipomagnezia.

Tromboembolizëm

Të rralla janë raportet e lidhjes së trajtimit me olanzapinë dhe tromboembolizmit venoz ($\geq 0,1\%$ dhe $< 1\%$). Një marrëdhënie shkakësore ndërmjet ndodhjes së tromboembolizmit venoz dhe trajtimit me olanzapinë nuk është vërtetuar. Megjithatë, pasi që pacientët me skizofreni shpesh të pranishëm edhe faktorët e rrezikut për tromboembolizëm venoz VTE, të gjithë faktorët e mundshëm të rrezikut p.sh. imobilizimi i pacientëve, duhet të identifikohen dhe të ndërmiren masat parandaluese.

Aktivitet i përgjithshëm në SNQ

Duke pasur parasysh efektet kryesore të olanzapinës në SNQ, kujdes duhet të përdoret kur ajo merret në kombinim me barnat e tjera që veprojnë në sistemin nervor qendror dhe me alkool. Pasi që olanzapina *in vitro* vepron në mënyrë antagonistike në dopaminë, olanzapina mund të antagonizojë edhe efektet direkte dhe indirekte të agonistëve të dopaminës.

Konvulsionet

Olanzapina duhet të përdoret me kujdes në pacientët të cilët kanë një histori të konvulsioneve ose janë subjekt i faktorëve që mund të ulin pragun e konvulsionit. Konvulsionet janë raportuar të ndodhin çuditërisht në pacientët kur trajtohen me olanzapinë. Në shumicën e këtyre rasteve pacientët kanë pasur konvulsione në të kaluarën apo te ata kanë ekzistuar faktorët e rrezikut.

Diskinezia tardive

Në studimet krahasuese në kohëzgjatje prej një viti ose më pak, olanzapina u shoqërua me një incidencë të ulët statistikisht të rëndësishme të trajtimit të diskinezisë emergjente. Megjithatë, rreziku i rritjes së diskinezisë tardive rritet me ekspozimin afatgjatë, dhe për këtë arsye në qoftë se shenjat apo simptomat e diskinezisë tardive shfaqen në një pacient që është duke u trajtuar me olanzapinë, një reduktim i dozës ose ndërprerjes së trajtimit duhet të merret parasysh. Këto simptoma mund të përkeqësohen përkohësisht ose edhe të paraqiten pas ndërprerjes së trajtimit.

Hipotensioni postural

Hipotension postural është vërejtur rrallë në të moshuarit në hulumtimet klinike me olanzapinë. Është e rekomandueshme që presioni i gjakut të matet në mënyrë periodike në pacientët mbi 65 vjet.

Vdekja e papritur kardiale

Në raportet e postmarketingut me olanzapinë, ngjarja e vdekjes së papritur kardiale është raportuar në pacientët e trajtuar me olanzapinë. Në një studim retrospektiv kohort vëzhgimor, supozohet se rreziku i vdekjes së papritur kardiale në pacientët e trajtuar me olanzapinë ishte rreth dy herë më i madh se për pacientët që nuk përdorin antipsikotikë. Në studim, rreziku i olanzapinës ishte e krahasueshme me rrezikun e antipsikotikëve atipik të përfshirë në një analizë të përbashkët.

Popullsia pediatrike

Olanzapina nuk indikohet për përdorim në trajtimin e fëmijëve dhe adoleshentëve. Studimet në pacientët e moshës 13 dhe 17 vjeç treguan reagime të ndryshme negative, duke përfshirë shtim në peshë, ndryshime në parametrat metabolike dhe rritje në nivelet e prolaktinës (shih seksionet 4.8 dhe 5.1).

Laktoza

Zalasta përmban laktozë. Pacientët me çrregullime të rralla të trashëguara të intolerancës së galaktozës, me mungesë të përgjithshme të laktazës, ose malabsorbimit glukozë-galaktozë nuk duhet të marrin këtë bar.

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.5 Ndërveprimet me barna të tjerë dhe ndërveprime të tjera

Studimet ndërveprimit janë kryer vetëm në të rritur.

Ndërveprimet e mundshme që ndikojnë olanzapinë

Pasi që olanzapina është metabolizuar nga CYP1A2, substancat që mund të nxisin në mënyrë specifike ose pengojnë këtë isoenzimë mund të ndikojnë në farmakokinetikën e olanzapinës.

Induksioni i CYP1A2

Metabolizmi i olanzapinës mund të shkaktohet nga pirja e duhanit dhe karbamazepina, e cila mund të çojë në përqëndrime të reduktuara olanzapinës. Vetëm rritje të lehta në të moderuar janë vërejtur në klirensin e olanzapinës. Pasoja klinike me siguri janë të kufizuara, por monitorimi klinik është i rekomanduar dhe një rritje e dozës së olanzapinës mund të konsiderohet nëse është e nevojshme (shih seksionin 4.2).

Inhibimi i CYP1A2

Është treguar se fluvoksamina, një inhibitor specifik CYP 1A2, në mënyrë të konsiderueshme e inhibon metabolizmin e olanzapinës. Rritja mesatare e C_{max} i olanzapinës pas marrjes së fluvoksaminës ishte 54% në femra jo-duhanpirësve dhe 77% në meshkuj duhanpirës. Rritja mesatare AUC olanzapinës ishte 52% dhe 108% përkatësisht. Një dozë më e ulët e olanzapinës duhet të konsiderohet në pacientët të cilët janë duke përdorur fluvoksamin apo ndonjë tjetër inhibitor CYP1A2, si ciprofloksacina. Zvogëlim i dozës së olanzapinës duhet të konsiderohet nëse trajtimi me një inhibitorë CYP 1A2 është iniciuar.

Zvogëlim i biodisponueshmërisë

Karboni i aktivizuar zvogëlon biodisponueshmërinë e olanzapinës orale nga 50 deri në 60% dhe duhet të merret të paktën 2 orë para ose pas olanzapinës.

Fluoksetina (CYP2D6 inhibitor), dozat e vetme të antacideve (alumin, magnez) ose cimetidinë nuk janë gjetur të ndikojnë dukshëm në farmakokinetikën e olanzapinës.

Potenciali i olanzapinës të ndikojë në produkte të tjera medicinale

Olanzapina mund të antagonizojë efektet direkte dhe indirekte të agonistëve të dopaminës.

Olanzapina nuk inhibon veprimin e isoenzimave kryesore CYP450 *in vitro* (p.sh. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Kështu nuk pritet të ketë ndërveprim të veçantë i verifikuar përmes studimeve në *in vivo* ku nuk është gjetur të ketë inhibim të metabolizmit të substancave aktive në vijim: antidepressantëve triciklik (kryesisht përmes CYP2D6), varfarinës (CYP2C9), teofilinës (CYP1A2) ose diazepamit (CYP3A4 dhe 2C19).

Gjatë marrjes së njëkohëshme të olanzapinës me litium ose biperiden nuk kishte ndërveprim.

Monitorimi terapeutik i niveleve të valproatit në plazmë nuk tregon se është e nevojshme rregullimi i dozës së valproatit pas futjes së terapisë shoqëruese me olanzapinë.

Aktivitet i përgjithshëm në SNO

Kujdes duhet të ushtrohet në pacientët të cilët konsumojnë alkool ose produkte medicinale të cilat mund të shkaktojnë depresion në sistemin nervor qendror.

Përdorimi i njëkohshëm i olanzapinës me antiparkinsonik produkteve medicinale që përdoren në pacientët me sëmundjen e parkinsonit dhe dementija nuk është i rekomanduar (shih seksionin 4.4).

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Intervali QTc

Kujdes duhet të përdoret nëse olanzapina është duke u administruar njëkohësisht me produkte medicinale të njohura për të rritur intervalin QTc (shih seksionin 4.4).

4.6 Përdorimi gjatë shtatzënisë dhe ushqyerjes me gji

Shtatzënia

Nuk ka studime adekuate dhe mirë të kontrolluar në gratë shtatzëna. Pacientet duhet të këshillohen që të njoftojnë mjekun e tyre nëse ato mbeten shtatzënë ose kanë në plan shtatzëninë gjatë trajtimit me olanzapinë. Megjithatë, për shkak se përvoja njerëzore është e kufizuar, olanzapina duhet të përdoret në shtatzëni vetëm nëse përfitimi i mundshëm justifikon rrezikun e mundshëm ndaj fetusit.

Të posalindurit e ekspozuar ndaj antipsikotikëve (përfshirë olanzapinën) gjatë tremujorit të tretë të shtatzënisë janë në rrezik të reaksioneve negative, duke përfshirë simptomat ekstrapiramidale dhe / ose simptomat e tërheqjes që mund të ndryshojnë në ashpërsi dhe kohëzgjatje pas lindjes. Ka pasur raporte të nervozizmit, hipertonisë, hipotonisë, dridhje, përgjumje, ankth të frymëmarrjes, ose çrregullim i të ushqyerit. Rrjedhimisht, të sapolindurit duhet të monitorohen me kujdes.

Ushqyerja me gji

Në një studim në gra të shëndosha që ushqejnë fëmijun me gji, olanzapina është ekskretuar në qumështin e gjirit. Mesatarja e ekspozimit në foshnje (mg / kg) në gjendje të qëndrueshme është vlerësuar të jetë 1,8% e dozës maternale të olanzapinës (mg / kg). Pacientët duhet të këshillohen që të mos ushqejnë me gji fëmijun në qoftë se ata janë duke marrë olanzapinë.

Fertiliteti

Efektet në fertilitet nuk janë të njohura (shih seksionin 5.3 për informacione paraklinike).

4.7 Efektet në aftësinë për të drejtuar automjete dhe për të përdorur makineri

Nuk janë kryer studime mbi efektet në aftësinë për të drejtuar automjetin dhe për të përdorur makineri. Pasi që olanzapina mund të shkaktojë përgjumje dhe marramendje, pacientëve duhet t'i tërhiqet vërejtja për të përdorur makineri, duke përfshirë automjetet motorike.

4.8 Efektet anësore

Pasqyra e profilit të sigurtisë

Të rriturit

Efekte anësore më të shpeshta (të vërejtura në $\geq 1\%$ të pacientëve) që lidhen me përdorimin e olanzapinës në hulumtimet klinike ishin përgjumje, shtim në peshë, eozinofilia, rritje e niveleve të prolaktinës, kolesterolit, glukozës dhe triglicerideve (shih seksionin 4.4), glukozuria, rritje e oreksit, marramendje, akatizia, parkinsonizëm, leukopenia, neutropenia (shih seksionin 4.4), diskinezia, hipotension ortostatik, efekte antikolinergjike, rritje asimptomatike të rastit të aminotransferazave hepatike (shih seksionin 4.4), skuqje, dobësi e përgjithshme, lodhje, pireksia, artralgia, rritje e fosfatazës së alkaline, rritje e gama glutamiltransferazës, acid urinar i rritur, kreatin e rritur e fosfokinazës dhe edemë.

Lista tabelore e reaksioneve negative

Tabela e mëposhtme liston reaksione negative dhe analiza laboratorike të vërejtura nga raportimi spontan dhe në hulumtimet klinike. Brenda secilit grupim frekuencave, reagimet negative janë paraqitur në mënyrë të zvogëlimit seriozitetit. Termat frekuencave të listuara janë definuar në vijim: shumë të shpeshta ($\geq 1/10$); të shpeshta ($\geq 1/100$ deri në $< 1/100$); jo të zakonshme ($\geq 1/1.000$ deri në

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

< 1/100); të rralla ($\geq 1/10.000$ deri në $< 1/1.000$); shumë të rralla ($< 1/10.000$); të panjohura (nuk mund vlerësohen nga të dhënat në dispozicion)

Shumë të shpeshta	Të zakonshme	Jo të zakonshme	Të rralla	Të panjohura
Çrregullime të sistemit limfatik dhe të gjakut				
	Eozinofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Çrregullime të sistemit imun				
		Mbindjeshmëri ¹¹		
Çrregullime të metabolizmit dhe të ushqyerjes				
Rritje e peshës trupore ¹	Rritje e nivelit të kolesterolit ^{2, 3} Rritje e nivelit të glukozës ⁴ Rritje e nivelit të triglicerideve ^{2, 5} Glukozuria Rritje e apetitit	Zhvillimi apo përkeqësimi i diabetit lidhur herë pas here me ketoacidozë ose gjendje kome, duke përfshirë edhe disa raste fatale (shih seksionin 4.4)	Hipotermi ¹²	
Çrregullime të sistemit nervor				
Përgjumje	Marramendje Akatzia ⁶ Parkinsonizmi ⁶ Diskinezia ⁶	Konvulsionet ku në shumicën e rasteve pacientët në të kaluarën kanë pasur një histori të konvulzioneve ¹¹ Distonia (duke përfshirë okulogiratinimin) ¹¹ Diskinezia tardive ¹¹ Amnezia ⁹ Dizartria Belbëzim ¹¹ Sindroma e këmbëve të shqetësuara ¹¹	Sindroma neuroleptike malinje (shih seksionin 4.4) ¹² Simptoma e ndalesës ^{7, 12}	
Çrregullime kardiake				
		Bradikardia QT _c zgjatja (shiqo seksionin 4.4)	Takikardia ventrikulare / fibrilacioni, vdekje e papritur (shiqo seksionin 4.4) ¹¹	
Çrregullime vaskulare				
Hipotensioni Ortostatic ¹⁰		Tromboembolizëm (përfshirë embolizmin pulmonar dhe tromboza e thellë venoze) (shiqo seksionin 4.4)		
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale				
		Epistaksa ⁹		
Çrregullime gastrointestinale				

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	Efekte antikolinergjike të lehta, kalimtare përfshirë konstipacionin dhe tharje të gojës	Distensioni abdominal ⁹ Hipersekrecion i pështymës ¹¹	Pankreatiti ¹¹	
Çrregullime hepatobiliare				
	Rritje asimptomatike, kalimtare e aminotransferazave hepatike (ALT, AST), sidomos në fillim të trajtimit (shih seksionin 4.4)		Hepatiti (duke përfshirë, hepatocelular kolestatik ose të përzier dëmtim të mëlçisë) ¹¹	
Çrregullim të lëkurës dhe indit nënlëkurorë				
	Skuqe	Reaksione fotosensitiviteti Alopecia	Reagimet ndaj barit me eozinofili dhe simptomat sistemike (DRESS)	
Çrregullime muskuloskeletale dhe të indit lidhor				
	Artralgjia ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Çrregullime renale dhe urinare				
		Inkontenencë urinare retension urinar Vështirësi në urinimin ¹¹		
Shtatzënia, puerperijum dhe gjendjet perinatale				
				Sindromi neonatal i tërheqjes së barit (shiqo seksionin 4.6)
Çrregullime të sistemit riproduktiv dhe gjinjëve				
	Disfuzion erekttil në meshkuj Zvogëlim i libidos në meshkuj dhe femra	Amenorrhea Rritje e gjinjëve Galaktorea në femra Gjinekomastia / rritje e gjinjëve në meshkuj	Priapism ¹²	
Çrregullime të përgjithshme dhe ndryshimet në vendin e administrimit				
	Astenia Lodhja Edema Pireksia ¹⁰			
Hulumtimet				
Rritja e nivelit të prolaktinës në plazmë ⁸	Rritja e fosfatazës alkale ¹⁰ Kreatin i lartë i fosfokinazës ¹¹ Glutamilttransferazae lartë ¹⁰ Acidi urinar i lartë ¹⁰	Bilirubina e përgjithshme e lartë		

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

¹ Klinikisht domethënës shtimi në peshë është vërejtur në të gjitha kategoritë e indeksit të masës trupore (BMI). Pas trajtim afat shkurtër (kohëzgjatja 47 ditë), shtim në peshë $\geq 7\%$ në krahasim me peshën trupore bazë ishte shumë e zakonshme (22,2%), $\geq 15\%$ ishte e zakonshme në krahasim me peshën trupore bazë (4,2%) dhe $\geq 25\%$ ishte jo e zakonshme në krahasim me peshën trupore bazë (0,8%). Pacientët që kanë fituar $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ dhe 25% të peshës trupore të tyre bazë me ekspozim afatgjatë (të paktën 48 javë) ishin shumë të zakonshme (64,4%, 31,7% dhe 12,3% respektivisht).

² Vlera mesatare e rritjes së vlerave të lipideve (kolesterolit total, LDL kolesterolit dhe triglicerideve) ishte më e madhe në pacientët të cilat nuk kishte të dhëna me rregullimin e lipideve para filimit të trajtimit.

³ Janë vëzhguar nivele normale në bazë ($< 5,17$ mmol / l) që janë rritur në lartësi ($\geq 6,2$ mmol / l). Ndryshimet në nivelet totale të kolesterolit nga vlerat kufitare në gjendjen bazë ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol / l) deri në vlerat e larta ($\geq 6,2$ mmol / l) ishin shumë të zakonshme.

⁴ Janë vëzhguar nivele normale në bazë ($< 5,56$ mmol / l), të cilat u rritën me cilësi të lartë (≥ 7 mmol / l). Ndryshimet në glukozë nga vlerat kufitare në gjendjen bazë ($\geq 5,56$ - < 7 mmol / l) deri në vlera të larta (≥ 7 mmol / l) ishin shumë të zakonshme.

⁵ Janë vëzhguar nivele normale në bazë ($< 1,69$ mmol / l) që është rritur në cilësi të lartë ($\geq 2,26$ mmol / l). Ndryshimet në trigliceride nga vlerat kufitare në gjendjen bazë ($\geq 1,69$ mmol / l- $< 2,26$ mmol / l) deri në vlera të larta ($\geq 2,26$ mmol / l) ishin shumë të zakonshme.

⁶ Në hulumtimet klinike, incidenca e Parkinsonizmit dhe distonisë në pacientët e trajtuar me olanzapinë ishte numerikisht më i lartë, por jo statistikisht dukshëm i ndryshëm nga grupi i pacientëve që merrnin placebo. Pacientët e trajtuar me olanzapinë kishte një incidencë të ulët të Parkinsonizmit, akatizisë dhe distonisë krahasim me pacientët të cilat doza e haloperidol është rritur ngadalë. Në mungesë të informacionit të detajuar mbi historinë para-ekzistuese të çrregullime akute dhe tardive individuale të lëvizjes ekstrapiramidale, për tash nuk mund të konkludohet që olanzapina prodhon më pak diskinesia tardive dhe / ose sindrome tjera tardive ekstrapiramidale.

⁷ Simptome akute të tilla si pagjumësi, djersitje, dridhje, ankth, nauze dhe vjellje janë raportuar kur olanzapina është ndaluar papritmas.

⁸ Në hulumtimet klinike deri në 12 javë, përqendrimet e prolaktinës në plazmë tejkaluan kufirin e sipërm të rangut normal në përafërsisht 30% të pacientëve të trajtuar me olanzapinë me vlerë normale të prolaktinës. Në shumicën e këtyre pacientëve këto ngritje ishin në përgjithësi të lehta, dhe kanë mbetur nën dy herë të kufirit të sipërm të rangut normal.

⁹ Efektet e padëshirueshme të identifikuara nga hulumtimet klinike në Bazën e Integruar të të Dhënave të Olanzapinës.

¹⁰ Siç vlerësohet me vlerat e matura nga studimet klinike në Bazën e Integruar të të Dhënave të Olanzapinës.

¹¹ Efektet e padëshirueshme të identifikuara nga raporti spontan i postmarketingut me frekuencë të caktuar me përdorimin e Bazës së Integruar të të Dhënave të Olanzapinës.

¹² Efektet e padëshirueshme të identifikuara nga raportimi i postmarketingut spontan me frekuencë të vlerësuar në limitin e epërm prej 95% të intervalit të sigurisë me përdorimin e Bazës së Integruar të të Dhënave të Olanzapinës.

Ekspozimi afat gjatë (të paktën 48 javë)

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Përqindja e pacientëve të cilët kishin ndryshime, negative, klinikisht të rëndësishme të shtimit në peshë, glukozës, totalit / LDL / HDL të kolesterolit ose trigliceridve me kalimin e kohës është rritur. Në pacientët e rritur të cilët kanë përfunduar trajtimin 9 - 12 muaj, shkalla e rritjes mesatare të glukozës në gjak është ngadalësuar pas rreth 6 muajsh.

Informacion shtesë mbi popullsitë e veçanta

Në hulumtimet klinike në pacientët e moshuar me çmenduri, trajtimi me olanzapinë u shoqërua me një incidencë të lartë të vdekjes dhe reaksioneve cerebrovaskulare të pafavorshme krahasuar me placebo (shih seksionin 4.4). Reaksione shumë të zakonshme negative që lidhen me përdorimin e olanzapinës në këtë grup pacientësh ishin ecje anormale dhe rrëzim. Pnevmonia, rritje e temperaturës së trupit, përgjumje, eritemë, halucinacione vizuale dhe mosmbajtjeje urinare janë vërejtur zakonisht.

Në hulumtimet klinike në pacientët me psikoza të nxitura nga barnat (agonist të dopaminës), të lidhura me sëmundjen e Parkinsonit, përkeqësimi i simptomatologjisë parkinsonike dhe halucinacione janë raportuar shumë shpesh dhe më shpesh se me placebo.

Në një hulumtim klinik në pacientët me mani bipolare, gjatë terapisë kombinuere valproat me olanzapinë rezultoi në një incidencë të neutropenisë prej 4,1%, një faktor potencial që mund të ketë kontribuar në nivelet të larta të valproatit në plazmë. Dhënia e olanzapinës me litium ose valproat rezultoi në nivele të rritura ($\geq 10\%$) të dridhjes, tharjes së gojës, rritje të apetitit, dhe shtim në peshë. Çrregullim në folje është raportuar zakonisht. Gjatë trajtimit me olanzapina në kombinim me litium ose divalproeks, një rritje prej $\geq 7\%$ nga pesha trupore bazë ka ndodhur në 17,4% të pacientëve gjatë trajtimit akut (deri në 6 javë). Trajtimi afat gjatë me olanzapinë (deri në 12 muaj), për parandalimin e përsëritjes në pacientët me çrregullim bipolar u shoqërua me një rritje prej $\geq 7\%$ nga pesha trupore bazë në 39,9% të pacientëve.

Popullsia pediatrike

Olanzapina nuk është indikuar për trajtimin e fëmijëve dhe pacientëve adoleshentë nën moshën 18 vjet. Megjithatë nuk ka studime klinike të dizajnuara për të krahasuar adoleshentët me të rriturit, të dhënat nga hulumtimet e adoleshentëve janë krahasuar me ato të hulumtimeve të të rriturit.

Tabela në vijim përmbledh reaksione negative të raportuara me një frekuencë më të madhe në pacientët adoleshentë të moshës (13-17 vjet) sesa në pacientët e rritur ose reaksionet negative të identifikuar vetëm gjatë hulumtive klinike afat-shkurtra në pacientët adoleshentë. Shtim në peshë klinikisht domethënës ($\geq 7\%$) duket të ndodhë më shpesh në popullatën adoleshente në krahasim me të rriturit me ekspozime të krahasueshme. Madhësia e shtimit në peshë dhe përqindja e pacientëve adoleshentë të cilët kishin fituar peshë klinikisht të rëndësishme ishin më të mëdha ekspozim afat-gjatë (të paktën 24 javë), se sa me ekspozim afat-shkurtër.

Brenda secilit grupim të frekuencave, reaksionet negative janë paraqitur në mënyrë të zvogëlimit të seriozitetit. Termat e frekuencave të listuara janë definuar si vijon: Shumë të zakonshme ($\geq 1/10$), zakonisht ($\geq 1/100$ deri në $< 1/10$).

Çrregullime të metabolizmit dhe të të ushqyerit <i>Shumë të shpeshta:</i> shtim në peshë ¹³ , rritje e nivelit të triglicerideve ¹⁴ , rritje e apetitit. <i>Të shpeshta:</i> rritje e nivelit të kolesterolit ¹⁵ .
Çrregullim të sistemit nervor <i>Shumë të shpeshta:</i> sedatim (përfshirë: hipersomnia, letargji, përgjumje).
Çrregullime gastrointestinal <i>Të shpeshta:</i> tharje e gojës.
Çrregullime hepatobiliare <i>Shumë të shpeshta:</i> rritje e aminotransferazave hepatike (ALT/AST; shiqo seksionin 4.4).
Hulumtime

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Shumë të shpeshta: ulje e bilirubinës totale, rritje GGT, rritje e niveleve të prolaktinës në plazmë¹⁶.

¹³ Pas trajtimit afat të shkurtër (kohëzgjatja mediane 22 ditë), shtim në peshë $\geq 7\%$ e peshës trupore bazë (kg) ishte shumë e zakonshme (40,6%), $\geq 15\%$ e peshës trupore bazë ishte e zakonshme (7,1%) dhe $\geq 25\%$ ishte e zakonshme (2,5%). Me ekspozim afat-gjatë (të paktën 24 javë), 89,4% fituan $\geq 7\%$, 55,3% fituan $\geq 15\%$ dhe 29,1% fituan $\geq 25\%$ të peshës trupore bazë.

¹⁴ janë vërejtur nivele normale para fillimit të terapisë ($< 1,016$ mmol / l), e cila u rrit në lartësi ($\geq 1,467$ mmol / l) dhe ndryshimet në trigliceride nga vlerat kufitare në gjendjen bazë ($\geq 1,016$ mmol / l $< 1,467$ mmol / l) deri në vlera më të larta ($\geq 1,467$ mmol / l).

¹⁵ Ndryshimet në nivelet e kolesterolit total nga normale para fillim të terapisë ($< 4,39$ mmol / l) deri në nivele më të larta ($\geq 5,17$ mmol / l) janë vërejtur zakonisht. Ndryshimet në nivelet e kolesterolit total nga vlerat kufitare në gjendjen bazë ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol / l) deri në vlera më të larta ($\geq 5,17$ mmol / l) ishin shumë të zakonshme.

¹⁶ Nivelet e ngritura të prolaktinës në plazmë u raportuan në 47,4% të pacientëve adoleshent.

Raportimi i reagimeve anësore të dyshimta pas autorizimit të barit është i rëndësishëm. Kjo mundëson përcjelljen e vazhdueshme të bilansit të dobisë dhe rrezikut nga bari. Nga punëtorët shëndetësor pritët të lajmërojnë për çdo reagim anësor nëpërmjet sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Shenjat dhe simptomat

Simptoma shumë të zakonshme të mbidozimit (Incidenca $> 10\%$) përfshijnë agjitacion / agresivitet, takikardi, disartria, simptoma të ndryshme ekstrapiramidale, dhe nivel të reduktuar të vetëdijes që varion nga sedatimi në gjendje kome.

Sekvela tjera mjekësore të rëndësishme të mbidozimit përfshijnë delirium, konvulsione, koma, i mundshëm sindromi neuroleptik malinj, depresioni respirator, aspiracion, hipertension ose hipotension, arritmi kardiake ($< 2\%$ të rasteve të mbidozimit) dhe arrest kardiopulmonar. Rezultatet fatale kanë qenë raportuar për mbidozim akut me vetëm 450 mg, por mbijetesa ka qenë gjithashtu e raportuar pas mbidozimit akut rreth 2 g olanzapinë orale.

Terapja në rast mbidozimi

Nuk ka asnjë antidot specifik për olanzapinë. Nuk rekomandohet nxitja e vjelljes. Procedurat standarde indikohet për menaxhimin e mbidozimit (si. shpërlarje e lukthit, dhënie e karbonit aktiv). Administrimi i njëkohshëm i aktivizimit të karbonit aktiv redukton biodipsonueshmërinë të dozës orale të olanzapinës nga 50 deri 60%.

Në bazë të paraqitjes klinike duhet të bëhet trajtimi simptomatik dhe monitorimi i funksionit të organeve vitale, duke përfshirë trajtimin e hipotensionit dhe kolapsin e qarkullimit dhe mbështetjen e funksionit respirator. Mos përdorni epinefrinë, dopaminë, ose agjentët e tjerë simpatomimetik me veprim beta agonist, pasi që beta stimulimi mund të përkeqësojë hipotensionin. Monitorimi kardiovaskular është i nevojshëm për të zbuluar arritmitë e mundshme. Mbikëqyrje e afërt mjekësore dhe monitorimi duhet të vazhdojë deri sa pacienti të rimëkëmbet.

5. VEÇORITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Veçoritë farmakodinamike

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Grupi farmakoterapeutik: Psikoleptikët diazepina, oksazepina, tiazepina dhe oksepinet,
ATC Kodi: N05AH03.

Efektet farmakodinamike

Olanzapina është një agjent antipsikotik, antimanik dhe stabilizues i disponimit që demonstroi një profil të gjerë farmakologjik nëpër një numër të sistemeve të receptorëve.

Në studimet paraklinike, olanzapina shfaq një gamë të afiniteteve të receptorëve ($K_i < 100$ nM) për serotonin 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; dopaminë receptorët kolinergjik muskarinik M₁-M₅; α 1 adrenergjik dhe receptorët H₁ histaminë. Studimet e sjelljeve të kafshëve me olanzapinë tregojnë 5HT dopaminë, dhe antagonizëm kolinergjik, që është në përputhje me profilin e lidhjes së olanzapinës me receptor. Olanzapina e tregon një afinitet më të madh në *in vitro* për serotonin 5 HT₂ receptorët se sa për dopaminë D₂ receptorët dhe ka aktivitet më të madh në 5 HT₂ se në D₂ *in vivo*, modelet. Studimet elektrofiziologjike treguan se olanzapina në mënyrë selektive inhibon impulset mesolimbike (A10) të neuroneve dopaminergjike, duke pasur pak efekt në rrugët (A9) striatale të përfshira në funksionin motorik. Olanzapine ul një përgjigje të kushtëzuar të shmangur, një provë që indikon veprimtarinë antipsikotike, në doza më poshtë se ato që prodhojnë katalepsi, një efekt tregues i efekteve anësore motorike. Ndryshe nga disa agjentë të tjerë antipsikotik, olanzapina potencion përgjigjet në një test "anksiolitik".

Në një studim në vullnetarë të shëndetshëm përmes Poztronit Emision Tomografisë (PET), gjatë marrje së një doze të vetme orale (10 mg) olanzapina lidhet më shumë me 5 HT_{2A} receptorët se sa me D₂ dopamin receptor. Përveç kësaj, në një studim imagjativ SPECT (Single Photon Computed Tomography) në pacientët shizofren u zbulua se te pacientët që janë përgjegjur terapisë me olanzapinë kishin shkallë më të ulët të lidhjes me receptorë D₂ striatal se sa pacientë të tjerë që trajtohen me antipsikotik tjerë dhe risperidon, duke qenë të krahasueshme me pacientët që trajtohen me klozapinë.

Efikasiteti klinik

Në dy hulumtimet me placebo dhe në dy nga tri hulumtime krahasuese të kontrolluara me mbi 2900 pacientë me simptoma të shizofrenisë si pozitive ashtu dhe negative, olanzapina u shoqërua me përmirësime të konsiderueshme statistikisht të mëdha në negative, si dhe simptoma pozitive.

Në një studim shumëkombëshe, dyfish të verbër, krahasues i shizofrenisë, me çrregullimeve schizoafektive, në të cilin u përfshinin 1,481 pacientë me shkallë të ndryshme të simptomave depresive (vlerësimi mesatar bazë prej 16,6 të Montgomery-Asberg shkallës së depresionit), një analizë sekondare e ndryshimit të disponimit prej fillimit deri të gjendja në fund ka treguar një përmirësim të rëndësishëm statistikor ($p = 0,001$) përparësi olanzapina (-6,0) kundrejt haloperidol (-3,1).

Në pacientët me një episod maniak ose të përzier të çrregullimit bipolar, olanzapina tregoi efikasitetin superior me placebo dhe valproate semisodium (divalproex) në zvogëlimin e simptomave maniake gjatë 3 javëve. Olanzapina gjithashtu tregoi rezultate të krahasueshme të efikasitetit me haloperidol në aspektin e përqindjes së pacientëve në rishfaqjen simptomatike të manisë dhe depresionit në 6 dhe 12 javë. Në një studim të pacientëve të bashkë trajtuar me litium ose valproat për një minimum prej 2 javësh, shtimi i olanzapinës 10 mg (bashkë-terapi me litium ose valproat) rezultoi në një reduktim të madh në simptomat e manisë se monoterapia me litium ose valproate pas 6 javësh.

Në një studim 12-mujorë për parandalimin e përsëritjes së simptomave në pacientët me epizode të manisë që kanë arritur rishfaqjen e simptomave me olanzapinë dhe të cilat pastaj në mënyrë të rastësishme janë ndarë në grupin e pacientëve që marrin olanzapinë ose placebo, olanzapina demonstroi superioritetin statistikisht të rëndësishëm në krahasim me placebo në endpointin kryesor të përsëritjes së simptomave të çrregullimit bipolar. Olanzapina gjithashtu tregoi një avantazh të

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

rëndësishëm statistikor në krahasim me placebo në drejtim të parandalimit të përsëritjes ose rishfaqjes së manisë apo depresionit.

Në një studim të dytë 12-mujorë për parandalimin e përsëritjes së simptomave në pacientët me epizode të manisë që kanë arritur rishfaqjen e simptomave me një kombinim të olanzapinës dhe litiumit dhe të cilat pastaj në mënyrë të rastësishme janë ndarë në grupin e pacijentëve që marrin olanzapinë ose litium vetëm, olanzapina ishte statistikisht jo inferiore ndaj litiumit në endpointin kryesor të përsëritjes së simptomave në çrregullimin bipolar (olanzapina 30,0%, 38,3% litium, $p = 0,055$).

Në një studim 18-mujor me bashkë-terapi në pacientët me epizode të manisë ose të përziera të stabilizuarë me olanzapinë dhe me një stabilizator disponimi (litium ose valproat), në bashkë terapi afat-gjatë olanzapine me litium ose valproat nuk ishte statistikisht dukshëm superiore ndaj litiumit ose valproatit vetëm në vonimin e përsëritjes së çrregullimit bipolar, përcaktuar sipas kriterit sindromik (diagnostike).

Popullsia pediatrike

Të dhënat e kontrolluara të efikasitetit në adoleshentë (mosha 13-17 vjeç) janë të kufizuara në studimet afatshkurtra të efikasitetit në shizofreni (6 javë) dhe në mani lidhur me çrregullimin bipolar I (3 javë), që përfshijnë më pak se 200 adoleshentë. Olanzapina është përdorur si një dozë fleksibël duke filluar me 2,5 dhe varion deri në 20 mg / ditë. Gjatë trajtimit me olanzapinë, adoleshentët fituan peshë në mënyrë të konsiderueshme më shumë në krahasim me të rriturit. Madhësia e ndryshimeve në agjërime të kolesterolit të përgjithshëm, LDL kolesterolit, triglicerideve, dhe prolaktinës (shih seksionet 4.4 dhe 4.8) ishin më të mëdha në adoleshentë se te të rriturit. Nuk ka të dhëna të kontrolluara për mirëmbajtjen e efektit ose për sigurinë afatgjatë (shih seksionet 4.4 dhe 4.8). Informacionet për sigurinë afatgjatë parimisht janë kufizuar në të dhëna të hapura, të pakontrolluara.

5.2 Veçoritë farmakokinetike

Absorbim

Olanzapina absorbohet mirë pas administrimit oral, duke arritur përqendrime maksimale plazmatike brenda 5-8 orë. Ushqimi nuk ndikon në absorbim. Biodisponueshmëria absolute gjatë administrimit oral në krahasim me biodisponueshmërinë gjatë administrim intravenoz nuk është përcaktuar.

Distribuími

Në plazmë rreth 93% olanzapinë lidhet me proteina mbi gamën e përqendrimit prej rreth 7 deri rreth 1000 ng / ml. Olanzapina kryesisht lidhet për albumin dhe α 1-acid-glikoproteinë.

Biotransformimi

Olanzapina metabolizohet në mëlçi me konjugim dhe oksidim. Metaboliti kryesor në qarkullim është 10-N-glukuronid, i cili nuk kalon barrierën e trurit gjatë. Citokromet P450 CYP1A2 dhe P450 CYP2D6 kontribuojnë në formimin e metabolitëve N-desmetil dhe 2-hidroksimetil, të dy ekspozuan në mënyrë të konsiderueshme më pak në *in vivo* aktivitetin farmakologjik se olanzapina në studimet e kafshëve. Aktiviteti farmakologjik mbizotërues është nga olanzapina mëmë.

Eliminimi

Pas administrimit oral në persona të shëndetshëm, koha mesatare e gjysmë-jetës së eliminimit të olanzapinës ndryshon në bazë të moshës dhe gjinisë.

Në persona të shëndetshme të moshuar (65 dhe më shumë) kundrejt personave të rinj, koha mesatare e gjysmë jetës së eliminimit është më e zgjatur (51,8 kundrejt 33,8 orë) dhe klirensi është reduktuar (17,5 kundrejt 18,2 l / orë). Ndryshueshmëria farmakokinetike e vërejtur në të moshuarit është brenda intervalit për personat e rinj. Në 44 pacientët me shizofreni 65 vjeç, dozimin prej 5 - 20 mg / ditë nuk u shoqërua me ndonjë profil dallues të ngjarjeve negative.

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Koha mesatare e gjysmë jetës së eliminimit në femra kundrejt mashkujve ishte disi e zgjatur (36,7 kundrejt 32,3 orë) dhe klirensi është reduktuar (18,9 kundrejt 27,3 l / orë). Megjithatë, olanzapina (në dozë prej 5 mg deri në 20 mg) tregoi një profil të krahasueshëm të sigurisë në femra (n = 467) si dhe në pacientë meshkuj (n = 869).

Insuficienca renale

Në pacientët me insuficiencë renale (klirensi i kreatinës < 10 ml pastrimin / min) kundrejt personave të shëndetshëm, nuk kishte asnjë dallim të madh në kohën mesatare të gjysmë jetës së eliminimit (37,7 kundrejt 32,4 orë) ose klirensit (21,2 kundrejt 25,0 l / orë). Një studim i masës së bilancit tregoi se përafërsisht 57% e olanzapinës së markuar radiokative shfaqet në urinë, kryesisht si metabolit.

Dëmtim i mëlçisë

Një studim i vogël i ndikimit të funksionit të dobësuar të mëlçisë te 6 të testuar me cirozë të rëndësishme klinikisht (me klasifikim Childs Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) ka zbuluar një efekt të vogël në farmakokinetikën e olanzapinës së marrë në mënyrë orale (2,5 - 7,5 mg një dozë): Të testuarit me dëmtim të lehtë ose mesatar të mëlçisë kanë pasur klirens sistemik të lehtë deri në të rritur dhe gjysmëkohë më të shpejtë të eliminimit në krahasim me të testuarit pa çrregullime të mëlçisë (n = 3). Më shumë duhanpirës ka pasur në mesin e të testuarve me cirozë (4/6; 67%) se sa në mesin e të testuarve pa çrregullime të mëlçisë (0/3; 0%).

Konsumimi i duhanit

Te jo duhanpirësit (meshkuj dhe femra) koha mesatare e gjysmë jetës së eliminimit është zgjatur (38,6 kundrejt 30,4 orë) dhe klirensi është reduktuar (18,6 kundrejt 27,7 l / orë).

Klirensi i olanzapinës në plazmë është më i ulët në persona të moshuar kundrejt të rinjëve, te femrat kundrejt meshkujve, dhe në jo-duhanpirës kundrejt duhanpirës. Megjithatë, madhësia e ndikimit të gjinisë, moshës, apo pirjes së duhanit mbi vlerat e klirensit të olanzapinës dhe gjysmë jetës është e vogël në krahasim me ndryshueshmërinë së përgjithshme në mes individëve.

Në një studim të Kaukazianëve, Japonezëve, dhe Kinezëve, nuk ka pasur dallime në parametrat farmakokinetike në mesin e tre popullsive.

Popullsia pediatrike

Adoleshentët (të moshës 13-17 vjet). Farmakokinetika e olanzapinës është e ngjashme në mes të adoleshentëve dhe të rriturve. Në studimet klinike, ekspozimi mesatar i olanzapinës ishte rreth 27% më i lartë në adoleshentë. Dallime demografike në mes të adoleshentëve dhe të rriturve përfshijë një peshë mesatare më të ulët të trupit dhe shumë më pak adoleshentë ishin duhanpirës. Faktorë të tillë me siguri kontribuojnë në ekspozimin më të lartë mesatar të vërejtur në adoleshentë.

5.3 Të dhënat paraklinike të sigurisë

Toksiciteti akut (dozë e vetme)

Shenjat e toksicitetit oral në brejtës ishin karakteristikë e komponimeve neuroleptike potente: hipoaktivitet, koma, dridhje, konvulsione klonike, jargëzim, dhe shtim në peshë në depresion. Dozat mesatare vdekjeprurëse ishin rreth 210 mg / kg (minj) dhe 175 mg / kg (minj të mëdhenj). Qentë toleruan doza të vetme orale deri në 100 mg / kg pa vdekshmëri. Shenjat klinike përfshijnë qetësim, ataksi, të dridhura, normë të rritjes së të rrahurave të zemrës, frymëmarrje e mundimshme, miozë, dhe anoreksi. Në majmunët, doza të vetme orale deri në 100 mg / kg rezultuar në rrëzim dhe në doza të më larta në gjysmëvetëdije.

Toksicitet pas marrjes së shumë dozave

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në studimet që kanë zgjatur deri në 3 muaj në minj dhe deri në 1 vit në minj të mëdhenj dhe qenë, efektet mbizotëruese ishin depresion i SNQ, efekte antikolinergjike dhe çrregullimeve periferike hematologjike. Është zhvilluar toleranca në depresion të SNQ. Parametrat e rritjes ishin ulur në doza të larta. Efektet e kthyeshëm në përputhje me rritjen e prolaktinës në minj të mëdhenj përfshinë peshat e zvogëluara të vezoreve dhe mitrës dhe ndryshimet morfologjike në epitelin vaginal dhe në gjëndër qumështit.

Toksiciteti hematologjik:

Efektet mbi parametrat e hematologjisë u gjetën në çdo specie, përfshirë dozat e lidhura me reduktime në qarkullimin e leukociteve në minj dhe reduktimin jo-spezifk të qarkullimit të leukociteve në minj të mëdhenj, megjithatë, nuk ka dëshmi të citotoksicitetit të palcës kockore. Neutropenia e kthyeshme, trombocitopenia, ose anemia është zhvilluar në disa qen të trajtuar me 8 ose 10 mg / kg / ditë (ekspozimi i përgjithshëm i olanzapinës [AUC] është 12- deri 15-fish më e madhe se ajo e një njeriu të dhënë një dozë 12 mg). Në qentë citopenik, nuk ka pasur efekte negative në qelizat progenitore dhe proliferative të palcës kockore.

Toksiciteti në riprodhim

Olanzapina nuk kishte efekte teratogjenike. Sedatimi ka ndikuar në performancën e minjëve të mëdhenj meshkuj gjatë çiftëzimit. Ciklet estro janë prekur në dozë 1,1 mg / kg (doza 3 herë më të mëdha se doza maksimale e njeriut) dhe parametrat e riprodhimit të minjëve të mëdhenj janë nga doza 3 mg / kg (doza 9 herë më të mëdha se doza maksimale e njeriut). Në pasardhësit e minjëve të mëdhenj dhënë olanzapinë, u vërejtën vonesa në zhvillimin e fetusit dhe ulja e rritjes në nivelet e aktivitetit të pasardhësit.

Mutagjeniteti

Olanzapina nuk ishte mutagjene ose klastogjenike në një gamë të plotë të testeve standarde, e cila përfshinte testim të mutacionit bakteriale dhe testet in vitro dhe in vivo të gjitarët.

Karcinogjeniteti

Bazuar në rezultatet e studimeve në minj dhe minj të mëdhenj, u konkludua se olanzapina nuk është kancerogjene.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e eksipientëve

Alfa laktozë monohidrat
Celulozë pluhur
Amidon misri i prexhelatinizuar
Amidon misri
Silicium koloidal, anhidër
Stearat magnezi

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk ka të dhëna.

6.3 Afati i përdorimit

5 vjet.

6.4 Përkujdesje të veçanta gjatë ruajtjes

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga lagështia dhe drita.
Ky bar nuk kërkon kushte speciale të temperaturës gjatë ruajtjes.

6.5 Lloji dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister paketim (OPA/Al/ PVC folije): 28 tableta në kuti.

6.6 Përkujdesjet për dispenzimin e materialit i cili duhet të hudhet pas përdorimit të barit

Çdo produkt medicinal apo materiale të papërdorura duhet të hidhen në përputhje me kërkesat lokale.

7. MBAJTËSI I AUTORIZIM MARKETINGUT

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIM MARKETINGUT

Zalasta 5 mg tableta:
Zalasta 10 mg tableta:

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTRIRJES SË PARË

Data e autorizimit të parë: 20.10.2008
Data e ripërtrirjes së fundit:

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

01/2024