

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Оландикс 5 mg перорални дисперзибилни таблети
Оландикс 10 mg перорални дисперзибилни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една 5 mg перорална дисперзибилна таблета содржи 5 mg оланзапин
Една 10 mg перорална дисперзибилна таблета содржи 10 mg оланзапин

Помошни супстанции со познат ефект:

Една 5 mg перорална дисперзибилна таблета содржи 47,5 mg лактоза (во облик на хидрат); 0,2625 mg сахароза и 2,25 mg аспартам (E951).

Една 10 mg перорална дисперзибилна таблета содржи 95,0 mg лактоза (во облик на хидрат); 0,525 mg сахароза и 4,5 mg аспартам (E951).

За комплетната листа на помошни супстанции видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Перорална дисперзибилна таблета

Оландикс 5 mg перорална дисперзибилна таблета е жолта, тркалезна, биконвексна таблета со дијаметар од 8 mm.

Оландикс 10 mg перорална дисперзибилна таблета е жолта, тркалезна, биконвексна таблета со дијаметар од 10 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Возрасни

Оланзапин е индициран за лекување на шизофренија.
Оланзапин е ефикасен во одржување на клиничко подобрување при продолжување на континуирана терапија кај пациенти кои покажале почетна реакција на лекувањето.

Оланзапин е индициран за лекување на умерени до тешки епизоди на манија.

Оланзапин е индициран за превенција на релапс кај пациенти со биполарно нарушување кај кои имало реакција на маничните епизоди на лекување со оланзапин (видете дел 5.1).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Возрасни

Шизофренија: Препорачаната почетна доза на оланзапин е 10 mg/ден.



Епизода на манија: Почетната доза е 15mg употребена како еднократна дневна доза во монотерапија, или 10mg дневно во комбинирана терапија (видете дел 5.1).

Спречување на релапс на биполарно нарушување: Препорачаната почетна доза е 10 mg/ден. Кај пациенти кои примале оланзапин за лекување на манични епизоди, се продолжува терапијата со иста доза за спречување на релапс. Доколку дојде до нови манични, мешани или депресивни епизоди, лекувањето со оланзапин треба да продолжи (со оптимизација на дозата според потребата) со дополнителна терапија за лекување на симптомите на нарушување на расположение во согласност со клиничката слика.

При лекување на шизофренија, епизоди на манија како и превенција на релапс на биполарно нарушување, дневната доза може дополнително да се прилагоди врз основа на поединечна клиничка слика во опсег од 5 до 20 mg/ден. Зголемувањето на дозата над препорачаната почетна доза се препорачува само по соодветна повторна клиничка проценка и генерално треба да се врши во интервали не пократки од 24 часа.

Оланзапин може да се дава без оглед на оброците бидејќи храната не влијае врз апсорпцијата. Во случај на прекинување на лекувањето со оланзапин, треба да се размисли за постепено намалување на дозата.

Оланзапин перорална дисперзибилна таблета треба да се стави во уста, каде што брзо се растопува во плунката и може лесно да се проголта. Тешко може да се извади цела перорална дисперзибилна таблета. Бидејќи пероралната дисперзибилна таблета е кривка, треба да се земе веднаш по отворање на блистерот. Алтернативно може да се растопи во чаша полна со вода или некој друг соодветен пијалок (сок од портокал, јаболко, млеко или кафе).

Оланзапин пероралната дисперзибилна таблета е биоеквивалентна на таблетите оланзапин со слична брзина и опсег на апсорпција. Има исто дозирање и зачестеност на употреба како обложена таблета оланзапин. пероралните дисперзибилни таблети оланзапин можат да се употребуваат како алтернатива на обложени таблети оланзапин .

Посебни популации

Постари пациенти

Рутински не е индицирана Пониска почетна доза (5mg/ден), но за тоа треба да се размисли кај пациенти на возраст од 65 години и постари, кога клиничките фактори го оправдуваат тоа (исто така видете дел 4.4).

Пациенти со оштетувања на бубрезите и/или црниот дроб

Кај овие пациенти треба да се размисли за пониска почетна доза (5 mg). Во случаи на умерена инсуфициенција на црниот дроб (цироза, Child-Pugh тип А и Б), почетната доза треба да биде 5 mg и може да се зголемува само со претпазливост.

Пушачи

Почетната доза и опсегот на дозата не мораат рутински да се менуваат за непушачи во однос на пушачи. Пушењето може да го индуцира метаболизмот на оланзапин. Се препорачува клинички надзор, а по потреба може да се размисли и за зголемување на дозата на оланзапин (видете дел 4.5).

Доколку се присутни повеќе фактори кои можат да го забават метаболизмот (женски пол, постара возраст, непушач), треба да се размисли за намалување на почетната доза. Кај такви пациенти зголемувањето на дозата, кога тоа е индицирано, треба да биде конзервативно.

Во случаи кога е потребно да се зголеми дозата во чекори од 2,5 mg, треба да се употребуваат оланзапин филм обложени таблети (видете ги деловите 4.5 и 5.2).

Педијатриска популација

Оланзапин не се препорачува да се употребува кај деца и адолесценти помлади од 18 години бидејќи нема доволно податоци за неговата безбедност и ефикасност. Во краткотрајните испитувања спроведени кај адолесценти забележано е зголемување на телесната тежина и поголема промена на вредностите на липиди и пролактин отколку во испитувањата спроведени кај возрасни пациенти (видете ги деловите 4.4; 4.8; 5.1 и 5.2).

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или било која помошна супстанција наведени во дел 6.1.

Пациенти со познат ризик од глауком со тесен агол.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

За подобрување на клиничката состојба на пациентот за време на лекувањето со антипсихотици потребни се неколку дена до неколку недели. Во тој период пациентите треба внимателно да се следат.

Психоза и/или нарушувања во однесувањето предизвикани од деменција

Употребата на оланзапин не се препорачува кај пациенти со психоза и/или нарушувања во однесувањето предизвикани од деменција заради пораст на mortalitetот и ризикот од појава на цереброваскуларен настан. Во плацебо контролирани клинички испитувања (во траење од 6 до 12 недели) постарите пациенти (средна возраст 78 години) со психоза и/или нарушувања во однесувањето предизвикани од деменција забележано е двојно зголемување на инциденцата за смртност кај пациенти лечени со оланзапин во споредба со пациенти кои примале плацебо (3,5% во однос на 1,5%). Поголемата инциденца на смртност не била поврзана со дозата на оланзапин (средна вредност на дневна доза од 4,4 mg) или траење на лечењето. Ризик факторите кои можат да придонесат за зголемен mortalitet кај оваа популација на пациенти вклучуваат возраст над 65 години, дисфагија, седација, малнутриција и дехидрација, болести на белите дробови (на пр. воспаление на белите дробови со или без аспирација) или истовремена примена на бензодиазепин. Меѓутоа инциденцата на смртност била поголема кај пациенти лекувани со оланзапин отколку кај пациенти кои примале плацебо, независно од овие ризик фактори.

Во истите клинички испитувања забележани се цереброваскуларни штетни настани (ЦВ штетни настани, на пример мозочен удар, минлив исхемичен напад)



вклучувајќи и смртни случаи. Кај пациенти лекувани со оланзапин забележан е троен пораст на ЦВ штетни настани во споредба со пациенти лекувани со плацебо (1,3% во однос на 0,4%). Сите пациенти кои биле лекувани со оланзапин и плацебо кај кои се јавил цереброваскуларен настан, претходно имале ризик фактори. Возраст над 75 години и деменција од васкуларен/мешовит тип биле препознати како ризик фактори за ЦВ штетни настани поврзани со лекување со оланзапин. Во овие испитувања не била утврдена ефикасноста на оланзапин.

Паркинсонова болест

Употребата на оланзапин во лекување на психози поврзани со допамински агонисти кај пациенти со Паркинсонова болест не се препорачува. Во клиничките испитувања, многу често и почесто е забележано влошување на симптомите на паркинсонизам и халуцинации како и почесто во однос на плацебо (видете дел 4.8), а оланзапин не бил поефикасен од плацебо во лекување на психотички симптоми. На почетокот на овие испитувања пациентите морале да бидат стабилни на најниска ефикасна доза на антипаркинсоник (агонист допамин), а морале да останат на ист антипаркинсоник и на иста доза за цело времетраење на испитувањето. Почетната доза на оланзапин била 2,5 mg/ден, а потоа била титрирана на најмногу 15 mg/ден врз основа на проценките на испитувачите.

Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е состојба потенцијално опасна по живот поврзана со примена на антипсихотици. Пријавени се ретки случаи на NMS поврзани со примена на оланзапин. Клиничките манифестации на NMS се хиперпирексија, вкочанетост на мускулите, променет ментален статус како и доказ за автономна нестабилност (неправилан пулс или крвен притисок, тахикардија, дијафореза и нарушувања на срцевиот ритам). Дополнителните знаци можат да опфатат покачен креатин фосфокиназа, миоглобинурија (рабдомиолиза) како и акутен застој на бубрезите. Доколку кај пациентите се развијат знаци и симптоми кои упатуваат на NMS или пациентот добие необјаслива треска без дополнителни клинички манифестации на NMS, треба да се прекине примената на сите антипсихотици, вклучувајќи и оланзапин.

Хипергликемија и дијабетес

Помалку често се забележани хипергликемија и/или развој или влошување на дијабетес, понекогаш поврзан со кетоацидоза или кома, вклучувајќи некои смртни случаи (видете дел 4.8). Во некои случаи забележано е претходно зголемување на телесната тежина што може да биде предиспонирачки фактор. Се препорачува соодветно клиничко следење на пациентот во согласност со важечките насоки за примена на антипсихотици, на пример редовно мерење на гликоза во крвта на почетокот на лекувањето, 12 недели по почетокот на лекувањето со оланзапин и еднаш годишно после тоа. Кај пациентите лекувани со било кој антипсихотик, вклучувајќи и оланзапин, треба да се следи појавата на знаци и симптоми на хипергликемија (како што се полидипсија, полиурија, полифагија и слабост) а пациентите со дијабетес мелитус или ризик фактори за развој на дијабетес мелитус треба редовно да се следат заради можното влошување на гликемија. Редовно треба да се следи телесната тежина, на пример на почеток, потоа после 4, 8 и 12 недели по почетокот на лекувањето со оланзапин како и секои 3 месеци после тоа.

Промена на вредностите на липиди

Забележани се несакани промени на вредностите на липиди кај пациенти лекувани со оланзапин во плацебо контролирани клинички испитувања (видете дел 4.8). Промената на липиди треба соодветно клинички да се лекува, особено кај пациенти со дислипидемија или кај пациенти со ризик фактори за развој на пореметување на липиди. Кај пациенти лекувани со било кој антипсихотик, вклучувајќи го и лекот Оландикс, нивото на липиди треба редовно да се следи според упатствата за употреба на антипсихотици на пример на почеток на лекувањето, 12 недели од почетокот на лекувањето со оланзапин како и секои 5 години после тоа.

Антихолинергичко дејство

Додека оланзапин ин витро покажува антихолинергично дејство, искуството од клиничките испитувања открило ниска инциденца на поврзани настани. Меѓутоа, бидејќи клиничкото искуство со оланзапин кај пациенти со конкомитантна болест е ограничено, се препорачува претпазливост при препишување на лекот на пациенти со хипертрофија на простата или паралитички илеус и поврзани состојби.

Функција на црниот дроб

Често е забележан минлив асимптоматски пораст на вредностите на аминотрансфераза на црниот дроб, ALT и AST, особено во раната фаза на лекувањето. Потребна е претпазливост и контрола кај пациенти со покачен ALT и/или AST, кај пациенти со знаци и симптоми на оштетување на црниот дроб, кај пациенти со претходно постоечки состојби поврзани со ограничена функционална резерва на црниот дроб како и кај пациенти кои биле лекувани со потенцијално хепатоксични лекови. Лекувањето со оланзапин треба да се прекине во случаи кога се дијагностицира хепатитис (вклучувајќи и хепатоцелуларно, холестатско или мешовито оштетување на црниот дроб).

Неутропенија

Потребна е особена претпазливост кај пациенти со низок број на леукоцити и/или нетурофили од било која причина, кај пациенти кои земаат лекови за кои се знае дека предизвикуваат неутропенија, кај пациенти со анамнеза на депресија/токсичност на коскената срж предизвикана од лекови, кај пациенти со депресија на коскена срж предизвикана од коморбидитетни болести, зрачење или хемотерапија како и кај пациенти со хиперезинофилни состојби или миелопролиферативни болести. Неутропенијата често е забележана при истовремена употреба на оланзапин и валпроат (видете дел 4.8).

Прекинување на лекувањето

Акутните симптоми како што се потење, несоница, тремор, анксиозност, гадење или повраќање се ретко пријавувани ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$) по нагло прекинување на оланзапин.

QT интервал

Во клиничките испитувања, клинички значајни продолжувања на QTc интервали те (Fridericia QT корекција [QTcF] ≥ 500 милисекунди [ms] било кога по почетните вредности кај пациенти со почетна вредност QTcF < 500 милисекунди) биле помалку чести (0,1% до 1%) кај пациенти лекувани со оланзапин, без значајни разлики во поврзани кардијални настани во споредба со плацебо. Меѓутоа, треба да се внимава при препишување на оланзапин со лекови за кои се знае дека го



продолжуваат QTc-интервалот, особено кај постари лица, кај пациенти со природен синдром на долг QT-интервал, конгестивен застој на срце, хипертрофија на срце, хипокалемија или хипомагнеземија.

Тромбоемболија

Временска поврзаност на лекувањето со оланзапин и венска тромбоемболија (VTE) забележана е помалку често ($<0,01\%$ и $< 1\%$). Не е утврдена причинска поврзаност помеѓу појавата на венска тромбоемболија и лекувањето со оланзапин. Но, бидејќи пациентите со шизофренија често имаат стекнати ризик фактори за венска тромбоемболија, сите можни ризик фактори за VTE на пр. имобилизација на пациентот, треба да се идентификуваат и да се превземат превентивни мерки.

Општа активност на централниот нервен систем

Со оглед на примарните ефекти на оланзапин врз централниот нервен систем, треба да се внимава при неговата употреба во комбинација со други централно дејствувачки лекови и алкохол. Со оглед дека оланзапин ин витро покажува антагонизам со допамин, тој може да има антагонистички ефекти на директен или недиректен агонист допамин.

Напади

Оланзапин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои во анамнезата имале напади или биле изложени на фактори кои можат да го снижат прагот на напади. Забележано е дека нападите помалку често се јавуваат кај пациенти лекувани со оланзапин. Во поголем број на овие случаи во анамнезата се забележани напади или ризик фактори за појава на напади.

Тардивна дискинезија

Во испитувањата на споредбени групи во траење од година или пократко, оланзапин бил поврзан со статистички значајно пониска инциденца на дискинезија која се јавува со лекувањето. Меѓутоа, ризикот од појава на тардивна дискинезија се зголемува со долготрајна изложеност така што во случај на појава на знаци или симптоми на тардивна дискинезија кај пациенти на оланзапин треба да се размисли за намалување на дозата или за прекинување на лекувањето. Овие симптоми можат привремено да се влошат или дури и да се појават по прекинување на лекувањето.

Постурална хипотензија

Во клиничките испитувања на оланзапин, не била често забележана постуралната хипотензија кај постари пациенти. Кај пациенти постари од 65 години се препорачува повремено мерење на крвниот притисок.

Изненадна срцева смрт

По ставањето на оланзапин во промет забележан е настан на изненадна срцева смрт кај пациенти на оланзапин. Во ретроспективно опсервациско кохортно испитување, ризикот од претпоставената изненадна срцева смрт кај пациенти лекувани со оланзапин бил отприлика двојно поголем отколку кај пациенти кои не земале антипсихотици. Во испитувањето, ризикот од оланзапин бил споредлив со ризикот за атипична антипсихотика вклучена во комбинирана анализа.

Педијатриска популација

Оланзапин не е индициран за употреба кај деца и адолесценти. Испитувањата кај пациенти на возраст од 13 до 17 години покажале различни несакани дејства, вклучувајќи и зголемување на телесната тежина, промена на метаболичките параметри како и пораст на нивото на пролактин (видете ги деловите 4.8 и 5.1).

Таблетите се кршливи и не смеат да се притискаат низ блистерот. Треба да се одлепи долната фолија и да се извади таблетата од блистерот.

Лактоза и сахароза

Оландикс перорални дисперзибилни таблети содржат лактоза и сахароза. Пациенти со наследни нарушувања на неподнесување на галактоза, недостаток на Lарр лактоза или малапсорпција на гликоза и галактоза, не би требало да го земаат овој лек.

Фенилаланин

Оландикс перорални дисперзибилни таблети содржат аспартам, кој е извор на фенилаланин, Затоа тој може да биде штетен за пациенти со фенилкетонурија.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Испитување на интеракција е спроведено само кај возрасни.

Потенцијални интеракции кои влијаат на оланзапин

Бидејќи оланзапин се метаболизира преку CYP1A2, супстанциите кои можат специфично да го индуцираат или инхибираат тој изоензим можат да влијаат на фармакокинетиката на оланзапин.

Индукција на CYP1A2

Метаболизмот на оланзапин може да се индуцира со пушење и карбамазепин, што може да доведе до намалување на концентрацијата на оланзапин. Клиничките последици се веројатно ограничени, но се препорачува клиничко следење, а може да се размисли и за зголемување на дозата на оланзапин доколку е потребно (видете дел 4.2).

Инхибиција на CYP1A2

Докажано е дека флувоксамин, специфичен инхибитор CYP1A2, значително го инхибира метаболизмот на оланзапин. Средната вредност на пораст C_{max} на оланзапин по примена на флувоксамин изнесувала 54 % кај жени непушачи и 77 % кај мажи пушачи. Средната вредност на пораст AUC на оланзапин изнесувала 52 % кај жени непушачи, односно 108 % кај мажи пушачи. Кај пациенти кои земаат флувоксамин или било кои други инхибитори CYP1A2, како што е ципрофлоксацин, треба да се размисли за употреба на пониски почетни дози на оланзапин. Треба да се земе предвид намалувањето на дозата на оланзапин доколку лекувањето започнало со инхибитор CYP1A2.

Намалена биорасположливост

Активниот јаглен ја намалува биорасположливоста на орален оланзапин за 50 до 60% затоа треба да се зема најмалку 2 часа пред или после оланзапин.

Не е утврдено значајно влијание на флуоксетин (инхибитор CYP2D6), еднакратна доза на антацид (алуминиум, магнезиум) или циметидин врз фармакокинетиката на оланзапин.



Можно влијание на оланзапин на други лекови

Оланзапин може да делува антагонистички на ефектите на директни и не директни агонисти на допамин.

Оланзапин не ги инхибира главните изоензими CYP450 *ин vitro* (на пр. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Затоа не се очекува никаква посебна интеракција, што потврдуваат *ин vivo* испитувањата во кои не е најдена инхибиција на метаболизмот на следните активни супстанции: трициклически антидепресиви (претставуваат главина на CYP2D6 патот), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Оланзапин не покажал интеракција кога се употребувал истовремено со литиум или бипериден.

Терапиското следење на нивото на валпроат во плазмата не индицирало потреба од прилагодување на дозата на валпроат по почетокот на истовремена употреба на оланзапин.

Општа активност на централниот нервен систем

Потребна е претпазливост кај пациенти кои конзумираат алкохол или земаат лекови кои можат да предизвикаат депресија на централниот нервен систем.

Не се препорачува истовремена употреба на оланзапин со антипаркинсонски кај пациенти со Паркинсонова болест и деменција (видете дел 4.4).

QTc интервал

Потребна е претпазливост доколку оланзапин се употребува истовремено со лекови за кои се знае дека го продолжуваат QTc интервалот (видете дел 4.4).

4.6. Употреба за време на бременост и лактација

Бременост

Не постојат соодветни и добро контролирани испитувања кај бремени жени. Пациентките треба да се советуваат да го известат својот лекар доколку за време на лекувањето со оланзапин останат бремени или планираат да забременат. Но, бидејќи искуството од употреба кај луѓе е ограничено, оланзапин за време на бременоста треба да се употребува само ако потенцијалната корист го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Кај новороденчиња изложени на антипсихотици (вклучувајќи и оланзапин) за време на третото тримесечје на бременоста постои ризик од појава на несакани појави, вклучувајќи и екстрапирамедални симптоми и/или симптоми на прекинување кои можат после породувањето да варираат по сериозноста и времетраењето. Постојат известувања за агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, сомноленција, респираторен дистрес или нарушување во исхраната. Заради тоа новороденчето треба внимателно да се следи.

Лактација

Во испитувањата на здрави доилки, оланзапин се излучувал во мајчиното млеко. Просечната изложеност на новороденчето (mg/kg) во состојба на динамичка рамнотежа е проценета на 1,8% од мајчината доза на оланзапин (mg/kg).

Пациентките треба да се советуваат да не го дојат детето доколку земаат оланзапин.

Плодност

Не се познати ефекти врз плодноста (видете дел 5.3 за претклинички податоци).

4.7. Влијание врз способноста за управување со моторни возила или ракување со машини

Не се спроведени испитувања за влијанијата врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини. Со оглед на тоа што оланзапин може да предизвика сомноленција и зашеметеност, пациентите мора да бидат претпазливи кога управуваат со моторни возила или кога ракуваат со машини,.

4.8. Несакани дејства

Преглед на безбедносен профил

Возрасни

Најчесто забележани несакани дејства(забележани кај $\geq 1\%$ пациенти) поврзани со употреба на оланзапин во клинички испитувања биле сомноленција, зголемување на телесната тежина, еозинофилија, зголемени вредности на пролактин, холестерол, гликоза и триглицериди (видете дел 4.4), гликозурија на зголемен апетит, зашеметеност, акатизија, паркинсонизам, леукопенија, неутропенија (видете дел 4.4), дискинезија, ортостатска хипотензија, антиколинергични ефекти, минлив асимптоматски пораст на нивото на аминотрансферази на црниот дроб (видете дел 4.4), осип, астенија, замор, пирексија, артралгија, зголемено ниво на алкална фосфатаза, високо ниво на гама глутамилтрансферази, високо ниво на уринарна киселина, високо ниво на креатин на фосфокиназа и едеми.

Листа на несакани дејства

Во долната табела прикажани се несакани дејства и лабораториски наоди забележани во спонтаните извештаи и во клиничките испитувања. Во секоја група на зачестеност, несаканите појави се прикажани во надолна низа според сериозноста.

Зачестеноста на несаканите дејства се дефинира на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$), не е познато (не може да се процени врз основа на расположливите податоци).

Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретко	Непознато
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				
	Еозинофилија ¹⁰ Леукопенија ¹⁰ Неутропенија ¹⁰		Тромбоцитопенија ¹¹	
Нарушувања на имунолошкиот систем				
		Хиперсензитивност		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната				

Зголемување на телесна тежина ¹	Зголемени нивоа на холестерол ^{2,3} Зголемени нивоа на гликоза ⁴ Зголемени нивоа на триглицериди ^{2,5} Гликозурија Зголемен апетит	Развој или влошување на дијабетес понекогаш поврзано со кетоацидоза или кома, вклучувајќи и некои случаи со смртен исход (видете дел 4.4) ¹¹	Хипотермија ¹²	
Нарушувања на нервниот систем				
Сомноленција	Зашеметеност Акатизија ⁶ Паркинсонизам ⁶ Дискинезија ⁶	Напади во поголем број случаи кога се забележани напади во анамнеза или ризик фактори за појава на напади ¹¹ Дистонија (вклучувајќи окулогирација) ¹¹ Тардивна дискинезија ¹¹ Амнезија ⁹ Дисартрија	Невролептичен малигнен синдром (видете дел 4.4) ¹² Симптоми на прекинување	
		Брадикардија Продолжување на QTc интервалот (видете дел 4.4)	Вентрикуларна тахикардија/фибрилација, изненадна смрт (видете дел 4.4) ¹¹	
Венски нарушување				



Ортостатска хипотензија ¹⁰		Тромбоемболија (вклучувајќи емболија на белите дробови и длабока венска тромбоза) (видете дел 4.4)		
Нарушувања на респираторниот систем, торакални и медиостинални нарушувања				
		Епистакса ⁹		
Нарушувања на дигестивниот систем				
	Благи, минливи антихолинергични ефекти вклучувајќи и констипација и сува уста.	Абдоминална дистензија ⁹	Панкреатитис ¹¹	
Нарушувања на црниот дроб и жолчката				
	Минлив асимптоматски пораст на нивото на аминотрансфера зи на црниот дроб (ALT, AST), особено на почетокот на лекувањето (видете дел 4.4)		Хепатитис (вклучувајќи хепатоцелуларно, колестатско или мешовито оштетување на црниот дроб) ¹¹	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво				
	Осип	Реакција на фоточувствителност Алопеција		
	Артралгија ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем				
		Уринарна инконтиненција уринарна ретенција Отежнато мокрење ¹¹		
Состојби поврзани со бременост, породување и перинатален период				

				Синдром на прекинување кај новороденчиња (видете дел 4.6)
Нарушувања на репродуктивниот систем и гради				
	Еректилна дисфункција кај мажи. Намалено либидо кај мажи и жени.	Аменореја Зголемување на градите Галактореја кај жени Гинекомастија/зголемување на градите кај мажи	Пријапизам ¹²	
Општи нарушувања и реакции на местото на употреба.				
	Астенија Замор Едем Пирексија ¹⁰			
Испитувања				
Покачени нивоа на пролактин плазмата ⁸	Покачена алкална фосфатаза ¹⁰ Висок креатин фосфокиназа ¹¹ Висока гама глутамилтрансфераза ¹⁰ Високо ниво на уринарна киселина ¹⁰	Покачен вкупен билирубин		

¹ Клинички значајно зголемување на телесната тежина забележано е во сите почетни категории на индекс на телесна маса (ВМТ). По краткотрајно лекување (средно траење од 47 дена), зголемувањето на телесната тежина од $\geq 7\%$ во однос на почетната телесна тежина било многу често (22,2 %), зголемување од $\geq 15\%$ било често (4,2 %), а од $\geq 25\%$ било помалку често (0,8 %). За време на долготрајна изложеност на лекот (најмалку 48 недели), зголемување на телесна тежина од $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ во однос на почетната било многу често (64,4 %, 31,7 %, односно 12,3 %).

² Просечниот пораст на вредностите на липиди на гладно (вкупен холестерол, LDL холестерол и триглицериди) бил поголем кај пациенти без докажана дисрегулација на липиди на почетокот.

³ Забележано за почетни нормални нивоа на гладно ($< 5,17 \text{ mmol/l}$) кои се зголемиле на високи нивоа ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Промените на вкупниот холестерол на гладно во однос на почетните гранични вредности ($\geq 5,17 - < 6,2 \text{ mmol/l}$) до високи вредности ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) биле многу чести.

⁴ Забележано за почетни нормални нивоа на гладно ($< 5,56 \text{ mmol/l}$) кои се зголемиле на високи нивоа ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Промените на вредностите на гликоза на гладно во однос на почетните гранични вредности ($\geq 5,56 - < 7 \text{ mmol/l}$) до високи вредности ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) биле многу чести.

⁵ Забележано за почетни нормални вредности на гладно ($< 1,69 \text{ mmol/l}$) кои се зголемиле на високи нивоа ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$). Промените на вредностите на триглицериди на гладно во однос на почетните гранични вредности ($\geq 1,69 - < 2,26 \text{ mmol/l}$) до високи вредности ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$) биле многу чести.

⁶ Во клиничките испитувања инциденцата на паркинсонизам и дистонија кај пациентите лекувани со оланзапин била бројно поголема, но не била статистички значително различна во однос на плацебо. Пациентите лекувани со оланзапин имале пониска инциденца на паркинсонизам, акатизија и дистонија во споредба со титрираните дози на халоперидол. Во недостаток на детални информации во анамнезата за претходно постоечките индивидуални акутни и тардивни екстрапирамидални нарушувања на движењето, во овој момент не може да се заклучи дали оланзапин води кон помала зачестеност на тардивна дискинезија и/или други тардивни екстрапирамидални синдроми.

⁷ Акутни симптоми како што се потење, несоница, тремор, анксиозност, гадење и повраќање се забележани при нагло прекинување на употреба на оланзапин.

⁸ Во клиничките испитувања во траење од 12 недели концентрацијата на пролактин во плазмата ја надминувале горната граница на нормалниот опсег кај приближно 30 % пациенти лекувани со оланзапин со нормална почетна вредност на пролактин. Кај поголем број на овие пациенти зголемувањето било генерално благо и останало пониско од двојното зголемување на горната граница на нормалниот опсег.

⁹ Несаканото дејство е идентификувано од клинички испитувања во интегрирана база на податоци за оланзапин.

¹⁰ Проценето врз основа на измерени вредности од клинички испитувања во интегрирана база на податоци за оланзапин.

¹¹ Несаканото дејство е идентификувано од спонтани пријавувања по ставање на лекот во промет, а зачестеноста е одредена со помош на интегрирана база на податоци за оланзапин.



¹²

Несаканата појава е идентификувана од спонтани пријавувања по ставање на лекот во промет, а зачестеноста е одредена на горната граница на 95%-тна сигурност со помош на интегрирана база на податоци за оланзапин.

Долготрајна изложеност (најмалку 48 недели)

Уделот на пациентите кои имале клинички значајни несакани дејства како зголемување на телесната тежина, пораст на вредноста на гликоза, вкупен /LDL/HDL холестерол или триглицериди, со текот на времето се зголемил. Кај возрасни пациенти кои по 9-12 месеци го завршиле лекувањето, брзината на зголемување на средната вредност на гликоза во крвта се намалила по околу 6 месеци.

Дополнителни информации за посебни популации

Во клиничките испитувања кај стари пациенти со деменција, лекувањето со оланзапин било поврзано со зголемена инциденца на смрт и цереброваскуларни несакани дејства во однос на плацебо (видете дел 4.4.). Многу често несакани дејства поврзани со примена на оланзапин во оваа група на пациенти биле нарушен од и паѓање. Често се забележани пневмонија, зголемена телесна температура, летаргија, еритем, визуелни халуцинации и уринарна инконтиненција.

Во клиничките испитувања кај пациенти со психоза предизвикана со лекот (агонисти на допамин) поврзан со Паркинсонова болест, многу често е забележано влошување на симптомите на паркинсонизам и халуцинации и тоа почесто отколку со плацебо.

Во едно клиничко испитување кај пациенти со биполарна манија комбинираниот терапија на валпроат и оланзапин предизвикала инциденца на неутропенија од 4,1%; можен фактор кој придонел за тоа се високи нивоа на валпроат во плазмата. Оланзапин употребен со литиум или валпроат резултирал со зголемени нивоа ($\geq 10\%$) на тремор, сува уста, зголемен апетит и зголемување на телесната тежина. Исто така често се забележани и нарушувања на говорот. За време на лекувањето со оланзапин во комбинација со литиум или дивалопроекс зголемување на телесната тежина за $\geq 7\%$ во однос на почетната се јавило кај 17,4% пациенти во текот на акутното лекување (до 6 недели). Долготрајното лекување со оланзапин (до 12 месеци) заради превенција на релапс кај пациенти со биполарни нарушувања било поврзано со зголемување на телесната тежина од $\geq 7\%$ во однос на почетната кај 39,9% пациенти.

Педијатриска популација

Оланзапин не е индициран за лекување на деца и адолесценти помлади од 18 години. Иако не се спроведени клинички испитувања наменети за споредба на возрасни и адолесценти, споредени се податоците од испитувања на адолесценти со податоците од испитувања на возрасни пациенти.

Во следната табела даден е преглед на несакани дејства забележани со поголема зачестеност кај адолесцентни пациенти (на возраст од 13 до 17 години) во однос на возрасни пациенти или несакани дејства идентификувани само во краткотрајни клинички испитувања кај адолесцентни пациенти. Изгледа дека клинички значајно зголемување на телесната тежина ($\geq 7\%$) почесто се јавува кај популација на адолесценти во споредба со возрасни пациенти со споредливи

изложувања на лекот. Зголемувањето на телесната тежина и уделот на адолесцентни пациенти кои имале клинички значајно зголемување на телесната тежина биле поголеми за време на долготрајно изложување (најмалку 24 недели) отколку за време на краткотрајно изложување на лекот.

Во рамките на секоја група зачестеноста на несакани дејства е прикажана во надолна низа според сериозноста.

Наведената зачестеност е дефинирана на следниот начин: Многу често ($\geq 1/10$)
Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

¹³

По краткотрајно лекување (средно траење 22 дена), зголемувањето на телесната тежина од $\geq 7\%$ во однос на почетната телесна тежина (kg) било многу често (40,6 %), пораст од $\geq 15\%$ во однос на почетната телесна тежина бил чест (7,1 %), а пораст од $\geq 25\%$ бил чест (2,5 %). За време на долготрајна изложеност (најмалку 24 недели), кај 89,4 % пациенти се зголемила телесната тежина за $\geq 7\%$, кај 55,3% за $\geq 15\%$, а кај 29,1 % пациенти, телесната тежина се зголемила за $\geq 25\%$ во однос на нивната телесна тежина на почеток на лекувањето.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Многу често: Зголемување на телесната тежина¹³, зголемени вредности на триглицериди¹⁴, зголемен апетит.

Често: зголемени вредности на холестерол¹⁵

Нарушувања на нервниот систем

Многу често: Седација (вклучувајќи: хиперсомнија, летаргија и сомноленција)

Нарушувања на дигестивниот систем

Често: сува уста

Нарушувања на црниот дроб и жолчката

Многу често: Зголемување на нивото на аминотрансферази на црниот дроб (ALT/AST; видете дел 4.4)

Испитувања:

Многу често: Намалување на вкупниот билирубин, зголемен GGT, зголемени нивоа на пролактин во плазмата¹⁶

¹⁴

Забележано за нормални почетни нивоа на триглицериди на гладно ($< 1,016$ mmol/l) кои се зголемиле на високи нивоа ($\geq 1,467$ mmol/l) и промена на вредностите на триглицериди на гладно во однос на почетните гранични вредности ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) до високи вредности ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵

Често се забележани промени на вкупниот холестерол на гладно во однос на нормалните почетни вредности ($< 4,39$ mmol/l) до високи вредности ($\geq 5,17$ mmol/l). Многу чести биле промените на вкупните нивоа на холестерол на гладно во однос на граничните почетни вредности ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) до високи ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶

Зголемени нивоа на пролактин во плазмата забележани се кај 47,4 % адолесцентни пациенти.

Пријавување на сомнителни несакани дејства



По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавувањето на неговите сомнителни несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот на корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомнително несакано дејство на лекот преку националниот систем за пријавување на несакани дејства:

4.9. Предозирање

Знаци и симптоми

Многу чести симптоми на предозирање (инциденца >10%) се тахикардија, вознемиреност/агресивност, дизартрија, различни екстрапирамидални симптоми како и намалено ниво на свест во опсег од седација до кома.

Други медицински значајни последици од предозирање се делириум, конвулзија, кома, можен невролептичен малигнен синдром, респираторна депресија, аспирација, хипертензија или хипотензија на срцева аритмија (<2% случаи на предозирање) и кардиопулмонален застој. Забележани се и смртни исходи кај акутно предозирање дури и при помала доза од 450 mg, но опишано е и преживување по акутно предозирање со приближно 2 g орален оланзапин.

Лекување

Нема специфичен антидот за оланзапин. Не се препорачува предизвикање на повраќање. Можат да бидат индицирани стандардни постапки за лекување на предозирање (т.е. испирање на желудникот, примена на активен јаглен). Се покажало дека истовремена употреба на активен јаглен ја намалува оралната биорасположивост на оланзапин за 50 до 60%.

Симтоматско лекување и следење на функцијата на виталните органи треба да започне според клиничката слика, вклучувајќи и лекување на хипотензија и циркулациски колапс како и поддршка на респираторната функција. Не користете епинефрин, допамин или други симпатомиметици со бета-агонистичко дејство бидејќи бета стимулацијата може да ја влоши хипотензијата. За откривање на можни аритмии, неопходно е кардиоваскуларно следење. Треба да продолжи внимателен лекарски надзор и следење се до опоравување на пациентот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини

ATC: N05AH03

Фармакодинамички ефекти

Оланзапин е антипсихотик, лек за лекување на манија и за стабилизација на расположението, кој покажува фармаколошки профил на широк спектар преку бројни рецепторски системи.

Во претклинички испитувања, оланзапин покажал опсег на афинитети за рецепторите (K_i ; <100 nM) за серотонин $5HT_{1A/2C}$, $5HT_{3}$, $5HT_{6}$; допамин D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; холинергични мускарински рецептори M_1 , M_5 ; α_1 адренергични; и хистамински H_1 рецептори. Испитувања на однесувањето на животните кои примале оланзапин укажувале на антагонизам со $5HT$, допамин и холинергиците

во согласност со профилот на врзување на рецепторите. Оланзапин во ин витро покажал поголем афинитет за серотонински $5HT_2$ отколку за допамински D_2 рецептори како и поголемо дејство на $5HT_2$ отколку на D_2 во ин виво модели. Електрофизиолошките испитувања покажале дека оланзапин селективно ја намалува појавата на мезолимбични (A10) допаминергинки неврони, а нема поголеми ефекти на стријатални (A9) патишта вклучени во моторната функција. Оланзапин ја намалувал условната реакција на избегнување, тест кој укажува на антипсихотчно дејство во дози пониски од оние кои предизвикуваат каталепсија, ефект кој укажува на моторни несакани појави. За разлика од некои други антипсихотици, оланзапин ја зголемува рекацијата во "анксиолитичен" тест.

Во испитувања со помош на позитронска емисиска томографија (PET), еднократна орална доза (10 mg) на оланзапин кај здрави доброволци довела до поголемо преземање на $5HT_{2A}$ отколку на допамински D_2 рецептори. Освен тоа, испитувањето со еднофотонска емисиска компјутерска томографија (SPECT, англ. single photon emission computed tomography), кај пациенти со шизофренија откриле дека пациентите кои реагирале на оланзапин имаат помало преземање на стријатални D_2 рецептори отколку пациентите кои реагирале на некои други антипсихотици и рисперидон, додека преземањето било споредливо со она кај пациенти кои реагирале на козапин.

Клиничка ефикасност

Во две од три плацебо контролирани испитувања како и во две од три споредбено контролирани испитувања повеќе од 2900 пациенти со шизофренија кои имале и позитивни и негативни симптоми, оланзапин бил поврзан со статистички значајно подобрување на негативни и позитивни симптоми.

Во мултинационално, двојно заслепено, компаративно испитување на шизофренија, шизооефективни и поврзани нарушувања, кое опфатило 1481 пациенти со различни степени на придружни симптоми на депресија (просечната почетна вредност од 16,6 по скалата на депресија на Montgomery-Asberg), перспективната секундарна анализа на вредностите на промена на расположението од почетното до крајното покажала статистички значајно подобрување ($p=0,001$) во корист на оланзапин (-6,0) во однос на халоперидол (-3,1).

Кај пациенти со манија или мешани епизоди на биполарно нарушување, оланзапин покажал супериорна ефикасност во однос на плацебо и валпроат семинатриум (дивалпроекс) во намалување на симптомите на манија за време од 3 недели. Оланзапин исто така покажал компаративни резултати на ефикасност во однос на халоперидол во смисла на удел на пациентите кои во 6 и 12 недели на лекувањето покажале симптоматска ремисија на манија и депресија. Во испитувањата на истовремена терапија кај пациенти лекувани со литиум или валпроат за време од најмалку 2 недели, додавањето на 10 mg оланзапин (истовремена терапија со литиум или валпроат) резултирало со поголемо намалување на симптомите на манија отколку монотерапијата со литиум или валпроат по 6 недели.

Во 12-месечно испитување на превенција на релапс кај пациенти со епизоди на манија кои постигнале ремисија на оланзапин, а потоа се рандомизирани во група



која земала оланзапин или плацебо, оланзапин покажал статистички значајна предност над плацебо во примарниот краен исход-релапс на биполарни нарушувања. Оланзапин исто таа покажал статистички значајна предност над плацебо во спречување на релапс на манија или релапс на депресија.

Во друго 12-месечно испитување на превенција на релапс на епизоди на манија, пациентите кои постигнале ремисија со комбинација на оланзапин и литиум а потоа биле рандомизирани во група која примала само оланзапин или само литиум, оланзапин не бил статистички инфериорен на литиум во поглед на примарниот исход-релапс на биполарни нарушувања (оланзапин 30%, литиум 38,3%; $p=0,055$).

Во 18-месечно испитување на истовремена терапија кај пациенти со манични или мешовити епизоди кои се стабилизирани со оланзапин и стабилизатор на расположение (литоум или валпроат), долготрајната истовремена терапија на оланзапин со литиум или валпроат не била статистички значајно супериорна во однос на литиум или валпроат, применети во монотерапија за одложување на релапс на биполарно нарушување дефинирано според (дијагностички) критериуми на синдромот.

Педијатриска популација

Податоците за ефикасноста од контролираните испитувања кај адолесценти (на возраст од 13 до 17 години) се ограничени на краткотрајни испитувања на шизофренија (6 недели) и манија поврзани со биполарно нарушување I (3 недели), а опфатиле помалку од 200 адолесценти. Оланзапин се применувал во флексибилна доза која започнувала со 2,5 mg дневно и постепено била зголемувана до 20 mg дневно. Во текот на лекувањето со оланзапин, кај адолесцентите е забележан значително поголем пораст на телесната тежина во споредба со возрасни лица. Големините на промена на вредностите на вкупниот холестерол на гладно, LDL холестерол, триглицериди и пролактин биле поголеми кај адолесценти отколку кај возрасни (видете ги деловите 4.4 и 4.8). Не постојат податоци од контролирани испитувања за одржување на ефектот ниту на долготрајна сигурност (видете ги деловите 4.4 и 4.8). Информациите за долготрајна сигурност се ограничени првенствено на податоци од отворени неконтролирани испитувања.

5.2. Фармакокинетика

Оланзапин перорална дисперзибилна таблета е биоеквивалент на обложени таблети оланзапин, со слична брзина и опсег на апсорпција. Оланзапин пероралните дисперзибилни таблети можат да се користат како алтернатива на обложени таблети оланзапин.

Апсорпција

Оланзапин добро се апсорбира по перорална примена, достигнувајќи врвни концентрации во плазмата во рок од до 8 часа. Храната не влијае врз апсорпцијата. Апсолутна биорасположливост на перорално употребен лек во однос на интравенска употреба не е утврдена.

Дистрибуција



Врзувањето на оланзапин за протеините во плазмата изнесувало околу 93% во опсег на концентрација од приближно 7 до приближно 1000 mg/ml. Оланзапин првенствено се врзува за албумин и α 1-кисел-гликопротеин.

Биотрансформација

Оланзапин се метаболизира во црниот дроб по конјугациски и оксидациски пат. Главен циркулирачки метаболит е 10-N-глукуронид кој не ја поминува крвно-мозочната бариера. Цитохромите P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 допринесуваат за создавање на N-дезметил и 2-хидроксиметил метаболити како и кај испитувањата на животни двата покажуваат значително помало ин виво фармаколошко дејство од оланзапин. Преовладувачкото фармаколошко дејство произлегува од изворниот оланзапин.

Елиминација

Средната вредност на полувремето на елиминација на оланзапин кај здрави испитаници по перорална примена варира зависно од возраста и полот.

Кај здрави, постари испитаници (65 години и повеќе) во однос на помлади испитаници, средната вредност на полувремето на елиминација била продолжена (51,8 во однос на 33,8 часа), а клиренсот бил намален (17,5 во однос на 18,2 l/час). Фармакокинетичката варијабилност забележана кај постари пациенти е во рамките на опсегот за помлади пациенти. Кај 44 пациенти со шизофренија, на возраст од 65 години, дозирањето од 5 до 20 mg/ден не било поврзано со никаков посебен профил на штетни настани.

Кај жени средната вредност на полувремето на елиминација е нешто подолга во однос на мажи (36,7 во однос на 32,3 часа), а клиренсот е намален (18,9 во однос на 27,3 l/час). Меѓутоа оланзапин (5-20 mg) кај женски пациенти (n=467) покажал профил на сигурност во споредба со оној кај машки пациенти (n=869).

Оштетување на бубрезите

Кај пациенти со оштетување на бубрезите (клиренс на креатинин <10 ml/min) немало позначајна разлика во однос на здрави испитаници во средната вредност на полувреме на елиминација (37,7 во однос на 32,4 часа) или клиренс (21,2 во однос на 25,0 l/час). Испитувањето на масен биланс покажало дека околу 57% оланзапин означен со радиоизотоп се појавува во урината, главно во форма на метаболит.

Пушачи

Кај испитаници пушачи со благо нарушена функција на црниот дроб средната вредност на полувремето на елиминација не била продолжена (39,3 часа), а клиренсот (18,0 l/час) бил намален како и кај здрави испитаници непушачи (48,8 часа односно 14,1 l/час).

Средната вредност на полувремето на елиминација кај испитаници непушачи (мажи и жени) била подолга отколку кај испитаници пушачи (38,6 во однос на 30,4 часа), а клиренсот бил помал (18,6 во однос на 27,7 l/час).

Клиренсот на оланзапин во плазмата бил понизок кај постари отколку кај помлади испитаници, кај жени отколку кај мажи како и кај непушачи отколку кај пушачи. Меѓутоа, влијанието на возраста, полот или пушењето на клиренс и полувреме на оланзапин е мало во споредба со вкупната варијабилност помеѓу поединци.



Во испитувањата на белци, Јапонци и Кинези не постоеле разлики во фармакокинетичките параметри помеѓу овие три популации.

Педијатриска популација

Адолесценти (на возраст од 13 до 17 години): фармакокинетиката на оланзапин е слична помеѓу адолесценти и возрасни. Во клинички испитувања, просечната изложеност на оланзапин била приближно 27 % поголема кај адолесценти. Демографските разлики помеѓу адолесценти и возрасни опфаќале помала просечна телесна тежина и помал број на пушачи адолесценти. Тие фактори можно е да допринесуваат за поголема просечна изложеност забележана кај адолесценти.

5.3. Претклинички податоци за сигурноста

Акутна токсичност (после една доза)

Знаците на орална токсичност кај глодари биле карактеристични за силни невроептични соединенија: хиперактивност, кома, тремор, клонични конвулзии, саливација како и намален пораст на телесната тежина. Средната вредност на летални дози изнесувала околу 210 mg/kg (глевци) и 175 mg/kg (стаорци). Кучињата поднесувале поединечни орални дози до 100 mg/kg без смртен исход. Клиничките знаци опфаќаат седација, атаксија, тремор, забрзана работа на срцето, отежнато дишење, миоза и анорексија. Кај мајмуни поединечната орална доза до 100 mg/kg водела до прострација, а во поголеми дози до полусвесна состојба.

Токсичност на повторени дози

Во испитувања во траење до 3 месеци врз глевци и до година дена кај стаорци и кучиња, преовладувачки ефекти биле депресија на централниот нервен систем, антихолинергични ефекти и периферни хематолошки нарушувања. Се развила подносливост на депресија на централниот нервен систем. При високи дози биле намалени параметрите на раст. Реверзибилните ефекти соодветни на порастот на пролактин кај стаорци вклучуваат намалување на тежината на јајниците и матката како и морфолошки промени на епителот на вагината и млечните жлезди.

Хематолошка токсичност

Во секој вид пронајдени се ефекти на хематолошки параметри вклучувајќи и намалување на бројот на циркулирачки леукоцити зависно од дозата кај глевци како и неспецифично намалување на бројот на циркулирачки леукоцити кај стаорци; меѓутоа не е најдена цитотоксичност на коскената срж. Се развиле реверзибилна неутропенија, тромбоцитопенија или анемија кај мал број на кучиња лекувани со од 8 или 8 или 10 mg/kg/ден (вкупна изложеност на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пати поголема отколку изложеноста кај човекот кому му е дадена доза од 12 mg). Кај кучиња со цитопенија немало штетни ефекти врз матичните и пролиферациските клетки на коскена срж.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин немал тератогени ефекти. Седацијата влијаела врз способноста на парење на стаорците мажјаци. На циклусите на еструс кај стаорци влијаеле дози од 1,1 mg/kg (3 пати поголема доза од максималната доза кај луѓе), а на параметрите на репродукција влијаела доза од 3 mg/kg (9 пати поголема доза од максималната доза кај луѓе). Кај младенчињата на стаорци на кои им бил даван

оланзапин, забележан е застој во феталниот развој и минливи намалување на нивото на активност.

Мутагеност

Оланзапин не бил мутаген или кластоген во полн обем на стандардни тестови кои вклучувале тестови на бактериска мутација ин витро и ин виво тестови на цицачи.

Канцерогеност

Врз основа на резултатите од испитувањата кај глувци и стаорци заклучено е дека оланзапин не е канцероген.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

манитол

аспартам (E951)

магнезиум стеарат

кросповидон тип В

лактоза хидрат

хидроксипропилцелулоза

арома на лимон [смеса за ароматизирање, малтодекстрин, сахароза, арапска гума (E414), глицерилтриацетат (E1518) и α -Токоферол (E307)]

6.2. Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

2 години од датумот на производство.

Да не се употребува по изминување на рокот на употреба назначен на пакувањето.

6.4. Начин на чување

Да се чува во оригинално пакување заради заштита од светлина.

6.5. Пакување и содржина на пакувањето

Оландикс 5mg перорални дисперзибилни таблети - 28 (4x7) перорални дисперзибилни таблети во блистер (OPA/Al/PVC//Al);

Оландикс 10mg перорални дисперзибилни таблети - 28 (4x7) перорални дисперзибилни таблети во блистер (OPA/Al/PVC//Al);

6.6. Посебни мерки за чување

Нема посебни барања.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

Ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р.Македонија

8.0 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ЗА ПРОМЕТ

Оландикс 5 mg перорални дисперзибилни таблети :

Оландикс 10 mg перорални дисперзибилни таблети :



9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ДАТУМ НА ОБНОВА НА
ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

