

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Zalasta Q-Tab – Заласта Q-Таб 5 mg перорално дисперзибилни таблети
Zalasta Q-Tab – Заласта Q-Таб 10 mg перорално дисперзибилни таблети
Zalasta Q-Tab – Заласта Q-Таб 15 mg перорално дисперзибилни таблети
Zalasta Q-Tab – Заласта Q-Таб 20 mg перорално дисперзибилни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја перорално дисперзибилна таблета содржи 5 mg, 10 mg, 15 mg или 20 mg оланзапин.

Екципиенс со познато дејство:

Секоја перорално дисперзибилна таблета од 5 mg содржи 0,50 mg аспартам.
Секоја перорално дисперзибилна таблета од 10 mg содржи 1,00 mg аспартам.
Секоја перорално дисперзибилна таблета од 15 mg содржи 1,50 mg аспартам.
Секоја перорално дисперзибилна таблета од 20 mg содржи 2,00 mg аспартам.

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Перорално дисперзибилна таблета.

Таблетите се округли, благо биконвексни, жолти со мермерен изглед и можни поединечни точки.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Возрасни

Оланзапин се употребува за терапија на шизофренија.

Оланзапин е ефикасен во одржувањето на клиничкото подобрување при континуирана терапија кај пациентите кај кои е постигнат почетен одговор на терапијата.

Оланзапин се употребува за терапија на умерени до тешки манични епизоди.

Оланзапин е наменет за превенција на рекуренца кај пациенти со биполарни растројства кај кои маничните епизоди одговараат на терапијата со оланзапин (погледнете во точка 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Возрасни

Шизофренија: Препорачана почетна доза на оланзапин е 10 mg/дневно.

Манични епизоди: Почетна доза е 15 mg како еднократна дневна доза при монотерапија или 10 mg дневно при комбинирана терапија (погледнете во точка 5.1).



Превенција на рекуренти кај биполарно растројство: Препорачана почетна доза е 10 mg дневно. Кај пациентите кои земале оланзапин за третман на манични епизоди, продолжете ја терапијата со истата доза за да се превенира рекурент. Во случај на појава на нова манична, мешана или депресивна епизода, терапијата со оланзапин треба да се продолжи (со оптимизација на дозата по потреба) заедно со дополнителната терапија за третман на симптомите на расположението, како што е клинички индицирано.

За време на терапијата за шизофренија, манична епизода и превенција на рекурент кај биполарно растројство, дневната доза може последователно да се прилагодува врз основа на индивидуалниот клинички статус во опсег од 5-20 mg дневно. Зголемувањето до доза поголема од препорачаната почетна доза се препорачува само по соодветна повторна клиничка проценка и обично се прави на интервали не помали од 24 часа.

Оланзапин може да се дава независно од оброците затоа што храната не влијае врз неговата апсорпција. При прекин на терапијата со оланзапин, потребно е постепено намалување на дозата.

Заласта Q-Таб перорално дисперзибилната таблета треба да се стави во устата каде што под дејство на плунката брзо се растопува овозможувајќи полесно голтање. Нерастопената перорална дисперзибилна таблета тешко може да се отстрани од устата. Бидејќи пероралната дисперзибилна таблета е кршлива, треба да се земе веднаш по отворањето на блистерот. Исто така, може да се раствори и во чаша полна со вода, непосредно пред да се испие.

Оланзапин перорално дисперзибилната таблета е биоеквивалентна на оланзапин таблетите со слична стапка и степен на апсорпција. Има исто дозирање и честота на администрација како и оланзапин таблетите. Оланзапин ородисперзибилните таблети може да се употребуваат како замена за оланзапин таблетите.

Посебни популации

Постари

Вообичаено, пониска почетна доза (5 mg/дневно) не се препорачува, но треба да се земе во предвид кај пациентите на возраст од 65 години и постари кога клиничките фактори тоа го наложуваат (погледнете и во точка 4.4).

Пренални и/или хепатални нарушувања

Кај овие пациенти треба да се земе во предвид пониска почетна доза (5 mg). Во случаи на умерена хепатална инсуфициенција (цироза, Child-Pugh Class A или B), почетната доза треба да биде 5 mg и да се зголемува само претпазливо.

Почетната доза и дозниот опсег не е потребно рутински да се менуваат кај женските во однос на машките пациенти.

Пушачи

Не е потребна рутинска промена на почетната доза и дозниот опсег кај непушачите во однос на пушачите. Метаболизмот на оланзапин може да биде индуциран при пушење. Клиничко следење е препорачано и може да се смета на зголемување на дозата на оланзапин доколку е неопходно (погледнете во точка 4.5).

Кога е присутен повеќе од еден фактор кој може да доведе до побавен метаболизам (женски пол, геријатриска возраст, непушачки статус), потребно е намалување на почетната доза. Кога е индицирано, зголемувањето на дозата кај овие пациенти треба да биде конзервативно.

(Погледнете во точките 4.5 и 5.2.)



Педијатриска популација

Оланзапин не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти под 18 години како резултат на недостаток на податоци во однос на безбедноста и ефикасноста. Поголема магнитуда на зголемување на телесната тежина, промени на нивото на липидите и на пролактин е пријавено при кратко трајни студии кај адолесцентни пациенти отколку при студии кај возрасни пациенти (погледнете во точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екципиентите наведени во 6.1. Пациенти со познат ризик за глауком од тесен агол.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

При антипсихотична терапија, подобрување на клиничката слика на пациентот може да се забележи по неколку дена до неколку недели. Потребно е внимателно следење на пациентите за време на овој период.

Психоза и/или нарушувања во однесувањето поврзани со деменција

Оланзапин не е препорачан за употреба кај пациенти со психоза и/или нарушувања во однесувањето поврзани со деменција поради зголемување на mortalitetot и на ризикот за цереброваскуларен настан. При плацебо-контролираните клинички испитувања (во времетраење од 6-12 недели) кај постари пациенти (просечна возраст 78 години) со психоза и/или нарушено однесување поврзано со деменција, беше забележано двократно зголемување на инциденцата за смртност кај пациентите третирани со оланзапин во споредба со пациентите третирани плацебо (3,5% наспроти 1,5%, соодветно). Повисоката инциденца за смртност не беше поврзана со дозата на оланзапин (просечна дневна доза од 4,4 mg) или времетраењето на терапијата. Ризик факторите кои можат да придонесат за зголемување на mortalitetot кај оваа популација на пациенти вклучуваат: возраст > 65 години, дисфагија, седација, малнутриција и дехидратација, пулмонарни состојби (како пневмонија со или без аспирација) или истовремена употреба на бензодиазепини. Сепак, инциденцата за смртност беше повисока кај пациентите третирани со оланзапин во споредба со оние третирани плацебо независно од ризик факторите.

При истите клинички испитувања, беа забележани цереброваскуларни несакани дејства (ЦВНД, како мозочен удар, транзитoren исхемичен атак), вклучувајќи и смртни случаи. Беше утврдено трикратно зголемување на инциденцата за појава на ЦВНД кај пациентите третирани со оланзапин во споредба со оние третирани со плацебо (1,3% наспроти 0,4%, соодветно). Сите пациенти третирани со оланзапин и плацебо кај кои се појавил некој цереброваскуларен настан имаа претходно постоечки ризик фактори. Возраст > 75 години и васкуларна/мешана деменција беа утврдени како ризик фактори за појава на ЦВНД поврзани со терапијата со оланзапин. При овие испитувања, не беше утврдена ефикасноста на оланзапин.

Паркинсонова болест

Не се препорачува употреба на оланзапин за терапија на психоза асоцирана со допамински агонисти кај пациентите со Паркинсонова болест. Многу често и почесто отколку со плацебо (погледнете во точка 4.8), при клиничките испитувања беше забележано влошување на паркинсоновата симптоматологија и појава на халуцинации и оланзапин не беше поефикасен од плацебо во третманот на психотичните симптоми. При овие испитувања, беше потребно пациентите да бидат стабилизирани на најниската ефикасна доза од антипаркинсоникот (допамински агонист) и да останат на истиот антипаркинсоник и истите дози во текот на целата студија. Оланзапин беше започнат со доза од 2,5 mg/дневно и дозата беше титрирана до максимални 15 mg/дневно врз основа на проценката на испитувачот.

Невролептичен малиген синдром (NMS)

NMS е потенцијално живото-загрозувачка состојба која е поврзана со антипсихотичните лекови. Ретки случаи утврдени како NMS беа забележани и при употреба на оланзапин. Клинички манифестации на NMS се: хиперпирексија, мускулна ригидност, променет ментален статус и докази за автономна нестабилност (неправилен пулс или крвен притисок, тахикардија, дијафореза и срцева дисритмија). Дополнителните знаци може да вклучат и покачен креатин фосфокиназа, миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутна бубрежна слабост. Ако кај пациентот се развијат знаци и симптоми кои укажуваат на NMS или необјаслива висока температура без дополнителни клинички манифестации на NMS, сите антипсихотици вклучувајќи го и оланзапин мора да се прекинат.

Хипергликемија и дијабетес

Хипергликемија и/или развој или влошување на дијабетесот повремено асоцирани со кетоацидоза или кома беа помалку често забележани, вклучувајќи и некои смртни случаи (погледнете во точка 4.8). При некои случаи, беше забележано претходно зголемување на телесната тежина што може да е предиспонирачки фактор. Се препорачува соодветно клиничко следење во согласност со прифатените препораки за антипсихотичната терапија, на пример мерење на глукозата во крвта на почетокот, 12 недели од почетокот на терапијата со оланзапин и потоа еднаш годишно. Потребно е следење на пациентите кои се на терапија со било кој антипсихотик, вклучувајќи ја и Заласта Q-Таб, заради можната појава на знаци и симптоми на хипергликемија (полидипсија, полиурија, полифагија и слабост) и редовно следење на пациентите со дијабетес мелитус или со ризик фактори за дијабетес мелитус заради влошување на гликемичната контрола. Телесната тежина треба редовно да се следи, на пример на почетокот, 4,8 и 12 недели по почетокот на терапијата со оланзапин и потоа квартално.

Липидни промени

При плацебо контролираните клинички студии беа забележани несакани липидни промени кај пациентите третирани со оланзапин (погледнете во точка 4.8). Липидните промени треба да се третираат како што е клинички соодветно, особено кај пациентите со дислипидемија и кај пациентите со ризик фактори за развој на липидни нарушувања. Потребно е редовно следење на липидите кај пациентите на терапија со било кој антипсихотик, вклучувајќи ја и Заласта Q-Таб, во согласност со прифатените водичи за употреба на антипсихотици, на пример на почетокот, 12 недели по започнување на терапијата со оланзапин и потоа на секои 5 години.

Антихолинергично дејство

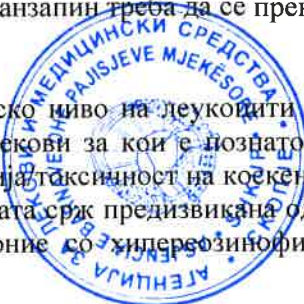
Додека оланзапин покажа антихолинергично дејство *in vitro*, искуството за време на клиничките испитувања покажа ниска инциденца на слични настани. Сепак, затоа што е ограничено клиничкото искуство со оланзапин кај пациентите со истовремено заболување, се препорачува претпазливост при негово препишување кај пациенти со хипертрофија на простатата или паралитичен илеус и слични на него состојби.

Хепатална функција

Често беа забележани минливи, асимптоматски покачувања на хепаталните аминотрансферази, ALT, AST, особено на почетокот на терапијата. Потребна е претпазливост и следење кај пациентите со покачено ALT и/или AST, кај пациентите со знаци и симптоми на хепатални нарушувања, кај оние со претходно постоечки состојби асоцирани со ограничена хепатална функционална резерва и кај оние кои се третирани со потенцијално хепатотоксични лекови. Во случаи кога е дијагностициран хепатитис (вклучувајќи хепатоцелуларна, холестатска или мешана повреда на црниот дроб), терапијата со оланзапин треба да се прекине.

Неутропенија

Потребна е претпазливост кај пациентите со ниско ниво на леукоцити и/или неутрофили од било која причина, кај пациентите кои земаат лекови за кои е познато дека предизвикуваат неутропенија, кај пациенти со историја на депресија, токсичност на коскената срж предизвикана од лекови, кај пациентите со депресија на коскената срж предизвикана од истовремена болест, радијациска терапија или хемотерапија и кај оние со хиперсезинофилни состојби или со



миелопролиферативно заболување. Неутропенијата беше често забележана при истовремена употреба на оланзапин и валпроат (погледнете во точка 4.8).

Прекин на терапијата

Кога терапијата со оланзапин нагло ќе се прекине, ретко ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$) беа забележани акутни симптоми од типот на потење, несоница, тремор, анксиозност, гадење или повраќање.

QT интервал

При клиничките испитувања, клинички значајните QTc пролонгации (Fridericia QT correction [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] во било кое време по почетокот кај пациентите со почетни QTcF < 500 msec), беа помалку чести (0,1% до 1%) кај пациентите третирани со оланзапин без сигнификантни разлики во асоцираните кардијални настани во споредба со плацебо. Сепак, , потребна е претпазливост кога оланзапин се препишува со лекови за кои е познато дека го зголемуваат QTc интервалот, особено кај постарите пациенти и кај оние со конгенитален долг QT синдром, конгестивна срцева слабост, срцева хипертрофија, хипокалемија или хипомагнезимија.

Тромбоемболизам

Последователна поврзаност помеѓу терапијата со оланзапин и венскиот тромбоемболизам беше забележана помалку често ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$). Не беше утврдена причинската поврзаност помеѓу појавата на венски тромбоемболизам и терапијата со оланзапин. Сепак, затоа што кај пациентите со шизофренија често се присутни стекнати ризик фактори за венски тромбоемболизам, треба да се идентификуваат сите можни ризик фактори (како имобилизација на пациенти) и да се превземат превентивни мерки.

Општа активност на ЦНС

Имајќи ги во предвид примарните ефекти на оланзапин врз ЦНС, потребна е претпазливост кога тој се употребува во комбинација со други лекови со централно дејство и со алкохол. Затоа што поседува *in vitro* допамински антагонизам, оланзапинот може да ги антагонизира ефектите на директните и индиректните допамински агонисти.

Напади

Потребна е претпазливост при употреба на оланзапин кај пациентите со историја на напади или кај оние кои се подложни на фактори кои може да го намалат прагот за напади. Кај пациентите третирани со оланзапин, помалку често беше забележана појава на напади. Во поголемиот дел од овие случаи, беше забележана историја на напади или ризик фактори за појава на напади.

Тардивна дискинезија

При компаративните студии со времетраење од една година или помалку, оланзапин беше поврзан со статистички сигнификантно помала инциденца за дискинезија како последица на терапијата. Сепак, ризикот за тардивна дискинезија се зголемува при долготрајна изложеност и затоа во случај на појава на знаци или симптоми на тардивна дискинезија кај пациент на терапија со оланзапин, се препорачува намалување на дозата или прекин на терапијата. Овие симптоми може привремено да се влошат или дури и да се зголемат по прекилот на терапијата.

Постурална хипотензија

При клиничките студии со оланзапин, постурална хипотензија кај постарите пациенти беше ретко забележана. Се препорачува периодично мерење на крвниот притисок кај пациентите постари од 65 години.

Ненадејна кардијална смрт

При пост-маркетиншките извештаи, настанот на ненадејна кардијална смрт беше забележан кај пациентите со оланзапин. При една ретроспективна опсервациона кохорт студија, ризикот за ненадејна кардијална смрт кај пациентите третирани со оланзапин беше скоро 2 пати поголем од ризикот кај пациентите кои не земаа антипсихотици. Во студијата, ризикот од оланзапин беше компарабилен со ризикот од атипичните антипсихотици вклучени во заедничката анализа.



Педијатриска популација

Оланзапин не е наменет за употреба кај деца и адолесценти. Студиите кај пациенти на возраст од 13 до 17 години покажаа различни несакани дејства, вклучувајќи зголемување на телесната тежина, промени во метаболните параметри и зголемување на нивото на пролактин. (погледнете во точките 4.8 и 5.1).

Аспартам

Заласта Q-Таб ородсиперзибилните таблети содржат аспартам кој е извор на фенилаланин. Може да биде штетен кај лица со фенилкетонурија.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Студии за интеракции беа спроведени само кај возрасните.

Потенцијални интеракции со оланзапин

Затоа што оланзапин се метаболизира преку CYP1A2, супстанциите кои може да го инхибираат или индуцираат овој изоензим може да имаат влијание врз фармакокинетиката на оланзапин.

Индукција на CYP1A2

Метаболизмот на оланзапин може да биде индуциран кај пушачите и од карбамазепин што може да доведе до намалени концентрации на оланзапинот. Беше забележано само мало до умерено зголемување на клиренсот на оланзапин. Клиничките последици се веројатно ограничени, но се препорачува клиничко следење и ако е неопходно може да се земе во предвид зголемување на дозата на оланзапин (погледнете во точка 4.2).

Инхибиција на CYP1A2

Беше утврдено дека флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, сигнификантно го инхибира метаболизмот на оланзапин. Просечното зголемување на C_{max} на оланзапин по давање на флувоксамин беше 54% кај жени непушачи и 77% кај мажи пушачи. Просечното зголемување на вредноста на AUC на оланзапин беше 52% и 108%, соодветно. Кај пациентите кои земаат флувоксамин или некои други инхибитори на CYP1A2, како што е ципрофлоксацин, се препорачува пониска почетна доза на оланзапин. При започнување на терапијата со некој инхибитор на CYP1A2, потребно е намалување на дозата на оланзапин.

Намалена биорасположливост

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

Беше забележано дека флуоксетин (CYP2D6 инхибитор), еднократни дози на антацид (алуминиум, магнезиум) или циметидин, немаат значајно влијание врз фармакокинетиката на оланзапин.

Влијание на оланзапин врз други лекови

Оланзапин може да ги антагонизира ефектите на директните и индиректните допамински агонисти.

Оланзапин не ги инхибира главните CYP450 изоензими *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Според тоа, не се очекува посебна интеракција како што е докажано во *in vivo* студиите каде што не беше забележана инхибиција на метаболизмот на следните активни супстанции: трициклични антидепресиви (главно CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не беше утврдена интеракција при истовремената администрација на оланзапин со литиум или бипериден.



Терапевтското мониторирање на нивоата на валпроат во плазмата не укажа на потреба од прилагодување на дозирањето на валпроат при истовремена администрација со оланзапин.

Опишта активност на ЦНС

Потребна е претпазливост кај пациентите кои консумираат алкохол или земаат лекови кои може да предизвикаат депресија на централниот нервен систем.

Не се препорачува истовремена употреба на оланзапин со антипаркинсонски кај пациентите со Паркинсонова болест и деменција (погледнете во точка 4.4).

QTc интервал

Потребна е претпазливост при истовремена администрација на оланзапин со лекови за кои е познато дека го зголемуваат QTc интервалот (погледнете во точка 4.4).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не се достапни соодветни и добро контролирани студии кај бремени жени. На пациентите треба да им се каже дека треба да го известат својот лекар ако забременат или имаат намера да забременат за време на терапијата со оланзапин. Сепак, затоа што искуството кај луѓето е ограничено, оланзапин треба да се употребува за време на бременоста само кога потенцијалната корист за мајката го оправдува можниот ризик за фетусот.

Кај новороденчињата кои биле експонирани на антипсихотици (вклучувајќи го и оланзапин) за време на третото тримесечје од бременоста, постои ризик за појава на несакани дејства вклучувајќи екстрапирамидни и/или симптоми на повлекување од терапија кои може да имаат различна тежина и времетраење по породувањето. Постојат извештаи за агитација, хипертонија, хипотонис, тремор, поспаност, респираторен дистрес или нарушувања во хранењето. Затоа, потребно е внимателно следење на новороденчињата.

Доене

При една студија кај здрави жени доилки беше забележано дека оланзапин се излачува во млекото. Беше утврдено дека просечното изложување на бебето (mg/kg) при рамнотежна состојба изнесува 1,8% од дозата на оланзапин кај мајката (mg/kg). На пациентите треба да им се советува да не дојат за време на терапијата со оланзапин.

Плодност

Дејствата врз плодноста се непознати (погледнете во делот 5.3 за претклинички информации).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не беа спроведени студии за испитување на влијанието на оланзапин врз способноста за возење или за ракување со машини.

Затоа што оланзапин може да предизвика поспаност и зашеметеност, пациентите треба да се предупредат во врска со ракувањето со машини, вклучувајќи ги и моторните возила.

4.8 Несакани дејства

Збирен извештај за безбедносниот профил

Возрасни

Најчесто (кај $\geq 1\%$ од пациентите) при клиничките испитувања беа забележани следните несакани дејства поврзани со употребата на оланзапин: поспаност, зголемена телесна тежина, еозинофилија, покачено ниво на пролактин, холестерол, глукоза и триглицериди (погледнете во точка 4.4), глюкозурија, зголемен апетит, зашеметеност, акатизија, паркинсонизам, леукопенија, неутропенија, (погледнете во точка 4.4), дискинезија, ортостатска хипотензија,



антихолинергични ефекти, минливи асимптоматски покачувања на хепаталните аминотрансферази (погледнете во точка 4.4), исип, астенија, замор, пирексија, артралгија, зголемена алкална фосфатаза, високо ниво на гама глутамилтрансфераза, високо ниво на урична киселина, високо ниво на креатинин фосфокиназа и едем.

Табеларен преглед на несакани дејства

Во следната табела, наведени се несаканите дејства и лабораториските испитувања забележани при спонтаните извештаи и при клиничките испитувања. Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност. Честотата е опишана со следните термини: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				
	Еозинофилија ¹⁰ Леукопенија ¹⁰ Неутропенија ¹⁰	Неутропенија	Тромбоцитопенија ¹¹	T
Нарушувања на имуниот систем				
		Хиперсензитивност ¹¹	Хипотермија ¹²	A
Нарушувања на метаболизмот и исхраната				
Зголемена телесна тежина ¹	Покачено ниво на холестерол ^{2,3} Покачено ниво на глюкоза ⁴ Покачено ниво на триглицериди ^{2,5} Глукозурија Зголемен апетит	Развој или влошување на дијабетес повремено асоцирано со кетоацидоза или кома, вклучувајќи и некои фатални случаи (погледнете во 4.4) ¹¹		P
Нарушувања на нервниот систем				
Поспаност	Зашеметеност Акатизија ⁶ Паркинсонизам ⁶ Дискинезија ⁶	Напади каде претежно беа пријавени при историја или ризик фактори за појава на напади ¹¹ Дистонија (вклучувајќи окулогирација) ¹¹ Тардивна дискинезија Амнезија ⁹ Дисартрија Пелтечење ¹¹ Синдром на немирни нозе ¹¹	Невролептичен малиген синдром (погледнете во 4.4) ¹² Симптоми на прекин на терапијата ^{7, 12}	Симптоми на терапија
Кардијални нарушувања				
		Брадикардија QT _c пролонгација (погледнете во 4.4)	Вентрикуларна тахикардија/фибрилација, ненадејна смрт (погледнете во 4.4) ¹¹	B
Васкуларни нарушувања				
Ортостатска хипотензија ¹⁰	O	Тромбоемболизам (вклучувајќи пулмонарен емболизам и длабока		

		венска тромбоза) (погледнете во 4.4)		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања				
		Епистакса ⁹		
Гастроинтестинални нарушувања				
	Благи, минливи антихолинергични ефекти, вклучувајќи констипација и сува уста	Абдоминална дистензија ⁹ Хиперсекреција на плунковни жлезди ¹¹	Панкреатитис ¹¹	П
Хепато-билијарни нарушувања				
	Минливи, асимптоматски покачувања на хепаталните аминотрансфери (ALT, AST), особено на почетокот на терапијата (погледнете во 4.4)		Хепатитис (вклучувајќи хепатоцелуларна, холестатска или мешана црнодробна повреда) ¹¹	Х
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво				
	Исип	Фотосензитивна реакција Алопеција		Реакција о, еозинофил системски (DRESS)
Мускулно-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво				
	Артралгија ⁹		Рабдомиолиза ¹¹	Р
Ренални и уринарни нарушувања				
		Уринарна инконтиненција, уринарна ретенција Отежнато уринирање ¹¹		О
Бременост, постпородилна фаза и перинатални состојби				
				Синдром н повлекува од терапиј новороден (погледнет
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите				
	Еректилна дисфункција кај мажите Намалено либидо кај мажите и жените	Аменореа Зголемување на градите Галактореа кај жените Гинекомастија/зголе мување на градите кај мажите	Пријапизам ¹¹	П
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација				
	Астенија Замор Едем Пирексија ¹⁰			
Испитувања				
Покачено ниво на пролактин во	Покачена алкална фосфатаза ¹⁰	Покачен вкупен билирубин		П

плазмата ⁸	Покачен креатин фосфокиназа ¹¹ Покачена гама глутамилтрансфераза ¹⁰ Покачена урична киселина ¹⁰			
-----------------------	---	--	--	--

¹ Клинички сигнификантно зголемување на телесната тежина беше забележано во сите категории на Body Mass Index (BMI) на почетокот. По краткотрајна терапија (просечно времетраење од 47 дена), зголемување на телесната тежина $\geq 7\%$ од почетната телесна тежина беше многу често (22,2 %), $\geq 15\%$ беше често (4,2 %) и $\geq 25\%$ беше помалку често (0,8 %). При долготрајно изложување (најмалку 48 недели), пациентите кај кои телесната тежина беше зголемена $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ од нивната почетна тежина беа многу чести (64,4 %, 31,7 % и 12,3 % соодветно).

² Просечните зголемувања на липидните вредности на гладно (вкупен холестерол, LDL холестерол и триглицериди) беа поголеми кај пациентите без докази за нарушена липидна регулација на почетокот.

³ Забележано за нормални нивоа на гладно на почетокот ($< 5,17 \text{ mmol/l}$) кои се зголемија до високи ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$). Промените во вкупните нивоа на холестерол на гладно од гранични на почетокот ($\geq 5,17 - < 6,2 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 6,2 \text{ mmol/l}$) беа многу чести.

⁴ Забележано за нормални нивоа на гладно на почетокот ($< 5,56 \text{ mmol/l}$) кои беа зголемени до високи ($\geq 7 \text{ mmol/l}$). Промените во вкупните нивоа на глюкоза на гладно од гранични на почетокот ($\geq 5,56 - < 7 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) беа многу чести.

⁵ Забележано за нормални нивоа на гладно на почетокот ($< 1,69 \text{ mmol/l}$) кои беа зголемени до високи ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$). Промените во вкупните нивоа на триглицериди на гладно од гранични на почетокот ($\geq 1,69 \text{ mmol/l} - < 2,26 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$) беа многу чести.

⁶ При клиничките испитувања, инциденцата за паркинсонизам и дистонија кај пациентите третирани со оланзапин беше бројно поголема но статистички несигнификантна во споредба со плацебо. Пациентите третирани со оланзапин имаа пониска инциденца за паркинсонизам, акатизија и дистонија во споредба со титрираните дози на халоперидол. Во отсуство на детални информации за претходно постоечка историја за поединечни акутни и тардивни екстрапирамидни нарушувања на движењата, моментално не може да се заклучи дали оланзапин помалку предизвикува тардивна дискинезија и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

⁷ Акутни симптоми како потење, несоница, тремор, анксиозност, гадење и повраќање беа забележани кога терапијата со оланзапин нагло ќе се прекине.

⁸ При клиничките испитувања до 12 недели, концентрациите на пролактин во плазмата ја надминуваа горната нормална граница кај околу 30% од пациентите третирани со оланзапин со нормална вредност на пролактин на почетокот. Кај поголемиот дел од овие пациенти, покачувањата беа главно благи и се задржаа под 2 пати од горната нормална граница.

⁹ Несакани дејства идентификувани од клинички студии во интегрираната база на податоци за Оланзапин.

¹⁰ Како што е проценето со измерените вредности од клиничките испитувања во интегрираната база на податоци за Оланзапин.



¹¹ Несакани дејства идентификувани од спонтани пост-маркетиншки пријави со фреквенција утврдена со употреба на интегрираната база на податоци за Оланзапин.

¹² Несакани дејства идентификувани од спонтани пост-маркетиншки пријавувања со фреквенција проценета на висок лимит на 95% интервал на доверба со употреба на интегрираната база на податоци за Оланзапин.

Долготрајно изложување (најмалку 48 недели)

Процентот на пациенти со несакани, клинички сигнификантни промени на телесната тежина, глукозата, вкупниот/LDL/HDL холестерол или триглицеридите се зголеми со текот на времето. Кај возрасните пациенти по терапија од 9-12 месеци, степенот на зголемување на просечната вредност на глукозата во крвта беше успорен по околу 6 месеци.

Дополнителни информации за посебни популации

При клиничките испитувања кај постари пациенти со деменција, терапијата со оланзапин беше асоцирана со повисока инциденца за смртност и цереброваскуларни несакани дејства во споредба со плацебо (погледнете во точка 4.4). Многу чести несакани дејства асоцирани со употребата на оланзапин кај оваа група на пациенти беа неправилно држење на телото и падови. Често беше забележана пневмонија, зголемена телесна температура, летаргија, еритем, визуелни халуцинации и уринарна инконтиненција.

При клиничките испитувања кај пациенти со психоза предизвикана од лекови (допамински агонисти) поврзана со Паркинсонова болест, многу често беше забележано влошување на паркинсоновата симптоматологија и халуцинации, почесто од плацебо.

При едно клиничко испитување кај пациенти со биполарна манија, комбинираната терапија од валпроат со оланзапин резултираше со инциденца на неутропенија од 4,1%; потенцијален фактор кој придонесува за ова може да е високото ниво на валпроат во плазмата. Истовремената администрација на оланзапин со литиум или валпроат резултираше со зголемено ниво ($\geq 10\%$) на тремор, сува уста, зголемен апетит и зголемување на телесната тежина. Исто така, често беше забележувано и растројство на говорот. За време на терапијата со оланзапин во комбинација со литиум или дивалпроекс, настана зголемување на телесната тежина $\geq 7\%$ од почетната кај 17,4% од пациентите за време на акутната терапија (до 6 недели). Долготрајната терапија со оланзапин (до 12 месеци) заради превенција на рекурентна кај пациентите со биполарно растројство беше асоцирана со зголемување на телесната тежина $\geq 7\%$ од почетната кај 39,9% од пациентите.

Педијатриска популација

Оланзапин не е наменет за третман на деца и адолесценти до 18 години. Иако не беа спроведени клинички студии за споредба на адолесцентите со возрасните, податоците од студиите со адолесценти беа споредувани со оние кај возрасните.

Во следната табела се сумирани несаканите дејства забележани со поголема честота кај адолесцентните пациенти (на возраст од 13 до 17 години) во споредба со возрасните пациенти или несаканите дејства кои беа забележани само при краткотрајните клинички испитувања кај адолесцентни пациенти. Клинички сигнификантно зголемување на телесната тежина ($\geq 7\%$) настанува почесто кај адолесцентната популација во споредба со возрасните при компарабилни изложувања. Висината на зголемувањето на телесната тежина и процентот на адолесцентни пациенти кај кои беше забележано клинички сигнификантно зголемување на телесната тежина беа поголеми при долготрајното изложување (најмалку 24 недели) во споредба со краткотрајното изложување.

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност. Честотата е дефинирана со следните термини: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).



Нарушувања на метаболизмот и исхраната <i>Многу чести:</i> Зголемување на телесната тежина ¹³ , покачени триглицериди ¹⁴ , зголемен апетит. <i>Чести:</i> Покачен холестерол ¹⁵
Нарушувања на нервниот систем <i>Многу чести:</i> Седација (вклучувајќи: хиперсомнија, летаргија, сомноленција).
Гастроинтестинални нарушувања <i>Чести:</i> сува уста.
Хепато-билијарни нарушувања <i>Многу чести:</i> Покачувања на хепаталните аминотрансфери (ALT/AST; погледнете во 4.4).
Испитувања <i>Многу чести:</i> Намален вкупен билирубин, зголемено GGT, покачено ниво на пролактин во плазмата ¹² .

¹³ По краткотрајна терапија (просечно времетраење 22 дена), зголемување на телесната тежина $\geq 7\%$ од почетната тежина (kg) беше многу често (40,6 %), $\geq 15\%$ од почетната тежина беше често (7,1 %) и $\geq 25\%$ беше често (2,5 %). При долготрајно изложување (најмалку 24 недели), кај 89,4 % телесната тежина се зголеми $\geq 7\%$, кај 55,3 % се зголеми $\geq 15\%$ и кај 29,1 % се зголеми $\geq 25\%$ од нивната почетна тежина.

¹⁴ Забележано за нормални нивоа на гладно на почетокот ($< 1,016 \text{ mmol/l}$) кои се зголемија до високи ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$) и промени во триглицеридите на гладно од гранични на почетокот ($\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$).

¹⁵ Често беа забележани промени во вкупниот холестерол на гладно од нормален на почетокот ($< 4,39 \text{ mmol/l}$) до висок ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$). Промените во вкупниот холестерол на гладно од граничен на почетокот ($\geq 4,39 - < 5,17 \text{ mmol/l}$) до високи ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$) беа многу чести.

¹⁶ Покачени нивоа на пролактин во плазмата беа забележани кај 47,4% од адолесцентните пациенти.

Пријавување на несакани дејства

Несаканите реакции на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или електронски преку веб- страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Знаци и симптоми

Во многу чести симптоми на предозирање (инциденца $> 10\%$) спаѓаат: тахикардија, агитација/агресивност, дисартрија, разни екстрапирамидни симптоми и намалено ниво на свесност во опсег од седација до кома.

Други медицински сигнификантни последици на предозирање вклучуваат делириум, конвулзија, кома, можен невролептичен малиген синдром, респираторна депресија, аспирација, хипертензија или хипотензија, кардијални аритмии ($< 2\%$ од случаите на предозирање) и кардиопулмонален арест. При акутни предозирања со дози од 450 mg беа забележани фатални исходи, но исто така беше забележано и преживување по акутно предозирање со околу 2 g на орален оланзапин.

Третман

Не постои специфичен антидот за оланзапин. Не се препорачува предизвикување на емеза. Може да се превземат стандардните постапки за третман на предозирање (гастрична лаважа,

администрација на активен јаглен). Беше утврдено дека истовремената администрација на активен јаглен ја намалува оралната биорасположливост на оланзапин за 50 до 60%.

Потребно е да се превземе симптоматски третман и следење на функцијата на виталните органи во согласност со клиничката презентација, вклучувајќи третман на хипотензијата и циркулаторниот колапс, како и поддршка на респираторната функција. Не употребувајте епинефрин, допамин или други симпатомиметици со бета-агонистичко дејство бидејќи бета стимулацијата може да ја влоши хипотензијата. Кардиоваскуларен мониторинг е неопходен со цел да се откријат можни аритмии. Внимателниот медицински надзор и следење треба да продолжат се додека пациентот не се опорави.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Фармакодинамика

Оланзапин е антипсихотичен лек, антиманичен лек и стабилизатор на расположението кој има широк фармаколошки профил со повеќе рецепторни системи.

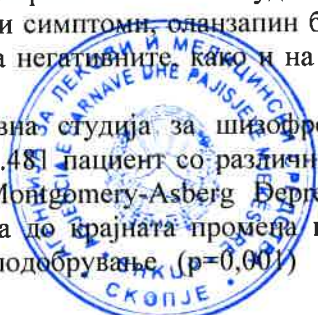
При предклиничките студии, оланзапин покажа низа рецепторни афинитети ($K_i < 100 \text{ nM}$) за серотонин $5 \text{ HT}_{2A/2C}$, 5 HT_3 , 5 HT_6 ; допамин D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; холинергични мускарински рецептори M_1 - M_5 ; α_1 адренергични и хистамински H_1 рецептори. Бихејвиоралните студии со оланзапин кај животни покажаа 5 HT , допамински и холинергичен антагонизам, конзистентен со рецепторниот профил. Оланзапин покажа поголем *in vitro* афинитет за серотонинските 5 HT_2 отколку за допаминските D_2 рецептори и поголема 5 HT_2 отколку D_2 активност *in vivo*. Електрофизиолошките студии покажаа дека оланзапин селективно го намали отпуштањето на мезолимбичките ($A10$) допаминергични неврони, додека има мал ефект врз стријаталните ($A9$) патишта вклучени во моторната функција. Оланзапин го редуцира условниот одговор на избегнување, тест кој укажува на антипсихотичната активност, при дози помали од оние кои предизвикуваат каталепсија, ефект кој укажува на моторните несакани дејства. За разлика од некои други антипсихотици, оланзапин го зголемува одговорот при "анксиолитичен" тест.

При Positron Emission Tomography (PET) студијата кај здрави волонтери со еднакратна орална доза (10 mg), оланзапин покажа повисока 5 HT_{2A} рецепторна зафатеност во споредба со допамин D_2 . Исто така, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) имиџинг студијата кај шизофрени пациенти покажа дека пациентите кои одговараат на оланзапин имаа пониска стријатална D_2 зафатеност во споредба со пациентите кои одговараат на некои други антипсихотици и рисперидон, а компарабилна со оние кои одговараат на клозапин.

Клиничка ефикасност

Кај две од две плацебо и две од три компаративни контролирани клинички студии со повеќе од 2.900 пациенти со шизофренија со позитивни и негативни симптоми, оланзапин беше поврзан со статистички сигнификантно поголемо подобрување на негативните, како и на позитивните симптоми.

При една мултинационална, двојно слепа, компаративна студија за шизофренија, шизоафективни и слични нарушувања во која беа вклучени 1.481 пациент со различни степени на асоцирани депресивни симптоми (просечно 16.6 на Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), проспективната секундарна анализа на почетната до крајната промена на скорот на расположението покажа статистички сигнификантно подобрување ($p=0.001$) во полза на оланзапин (-6,0) наспроти халоперидол (-3.1).



Кај пациентите со манична или мешана епизода на биполарно растројство, оланзапин покажа супериорна ефикасност во однос на плацебо и валпроат семинатриум (дивалпроекс) во намалувањето на маничните симптоми во период од 3 недели. Исто така, оланзапин покажа и резултати на компарабилна ефикасност со халоперидол во однос на процентот на пациенти во симптоматска ремисија од манија и депресија на 6 и 12 недели. При една студија за истовремена терапија кај пациенти третирани со литиум или валпроат најмалку 2 недели, додавањето на оланзапин од 10 mg (истовремена терапија со литиум или валпроат) резултираше со поголема редукција на симптомите на манија во споредба со монотерапијата со литиум или валпроат по 6 недели.

При една 12 месечна студија за превенција на рекурентност кај пациенти со манични епизоди кај кои е постигната ремисија со оланзапин и потоа беа рандомизирани на оланзапин или плацебо, оланзапин покажа статистички сигнификантна супериорност во однос на плацебо на примарната мерна точка за биполарна рекурентност. Исто така, оланзапин покажа статистички сигнификантна предност во однос на плацебо во однос на превенирање на рекурентата во манија или на рекурентата во депресија.

При една друга 12 месечна студија за превенција на рекурентност кај пациенти со манични епизоди кај кои е постигната ремисија со комбинацијата од оланзапин и литиум и потоа беа рандомизирани на само оланзапин или само литиум, беше утврдено дека оланзапин е статистички неинфериорен во однос на литиум на примарната мерна точка за биполарна рекурентност (оланзапин 30,0%, литиум 38,3%; $p=0,055$).

При една 18 месечна студија за истовремена терапија кај пациенти со манична или мешана епизода стабилизирани со оланзапин заедно со стабилизатор на расположението (литоум или валпроат), долготрајната истовремена терапија со оланзапин и литиум или валпроат не беше статистички сигнификантно супериорна во однос на монотерапијата со литиум или валпроат во одложување на биполарната рекурентност, дефинирано во согласност со синдромските (дијагностички) критериуми.

Педијатриска популација

Податоците за контролирана ефикасност кај адолесцентите (на возраст од 13 до 17 години) е ограничено на податоци за краткотрајна ефикасност при шизофренија (6 недели) и манија поврзана со биполарно I растројство (3 недели), вклучувајќи помалку од 200 адолесценти. Оланзапин беше употребуван како флексибилна доза почнувајќи со 2,5 mg и во опсег до 20 mg/дневно. За време на терапијата со оланзапин, адолесцентите добија сигнификантно поголемо зголемување на телесната тежина во споредба со возрасните. Големината на промените во вкупниот холестерол на гладно, LDL холестеролот, триглицеридите и пролактинот (погледнете во точките 4.4 и 4.8) беа поголеми кај адолесцентите отколку кај возрасните. Нема контролирани податоци за одржување на дејството и податоците за долготрајната безбедност (погледнете во точките 4.4 и 4.8). Информациите за долготрајна безбедност се примарно лимитирани на отворени неконтролирани податоци.

5.2 Фармакокинетика

Оланзапин перорално дисперзибилната таблета е биоеквивалентна на таблетите оланзапин со слична стапка и степен на апсорпција. Оланзапин ородисперзибилните таблети може да се употребуваат како алтернатива на оланзапин таблетите.

Апсорпција

Оланзапин добро се апсорбира по орална администрација достигнувајќи максимални концентрации во плазмата за 5 до 8 часа. Храната не влијае врз апсорпцијата. Не беше утврдена апсолутната орална биорасположливост поврзана со интравенската администрација.



Дистрибуција

Врзувањето на оланзапин за плазма протеините беше околу 93% во концентрациски опсег од околу 7 до околу 1000 ng/ml. Оланзапин предоминантно се врзува за албумин и α_1 -киселина-гликопротеин.

Биотрансформација

Оланзапин се метаболизира во црниот дроб по пат на конјугативни и оксидативни патишта. Главен циркулирачки метаболит е 10-N-глукуронид кој не ја минува крвно-мозочната бариера. Цитохромите P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 придонесуваат за формирањето на N-десметил и 2-хидроксиметил метаболити од кои и двата поседуваат сигнификантно помала *in vivo* фармаколошка активност во споредба со оланзапин при студиите на животни. Предоминантната фармаколошка активност потекнува од оланзапин, состојката родител.

Елиминација

По орална администрација, просечниот терминален полу-живот на елиминација на оланзапин кај здрави субјекти варираше во зависност од возраста и полот.

Кај здрави постари (65 години и постари) наспроти помлади субјекти, просечниот полу-живот на елиминација беше продолжен (51,8 наспроти 33,8 h) и клиренсот беше намален (17,5 наспроти 18,2 l/h). Фармакокинетската варијабилност забележана кај постарите лица е во опсег како кај помладите. Кај 44 пациенти со шизофренија на возраст од 65 години, дозите од 5 до 20 mg/дневно не беа поврзани со некаков карактеристичен профил на несакани дејства.

Кај жените наспроти мажите, просечниот полу-живот на елиминација беше донекаде продолжен (36,7 наспроти 32,3 h) и клиренсот беше намален (18,9 наспроти 27,3 l/h). Сепак, оланзапин (5-20 mg) покажа компарабилен безбедносен профил кај женските (n=467) како и кај машките пациенти (n=869).

Ренални нарушувања

Кај пациентите со ренални нарушувања (креатинин клиренс < 10 ml/min) наспроти здравите субјекти, не беше утврдена сигнификантна разлика во просечниот полу-живот на елиминација (37,7 наспроти 32,4 h) или клиренсот (21,2 наспроти 25,0 l/h). Една "mass balance" студија покажа дека околу 57% од обележаниот со радиоизотопи оланзапин беше пронајден во урината, главно во облик на метаболити.

Хепатално нарушување

Една мала студија за дејството на нарушена хепатална функција кај 6 пациенти со клинички значајна (Childs Pugh Класификација A (n = 5) и B (n = 1)) цироза, покажа мало дејство на фармакокинетиката на перорално администриран оланзапин (2,5 – 7,5 mg единечна доза): Пациентите со блага до умерена хепатална дисфункција имаа благо покачен системски клиренс и побрз полу-живот на елиминација во споредба со пациенти без хепатална дисфункција (n = 3). Кај пациентите со цироза повеќето беа пушачи (4/6; 67%) отколку кај пациентите без хепатална дисфункција (0/3; 0%).

Пушачи

Кај непушачите во однос на пушачите (мажи и жени), просечниот полу-живот на елиминација беше продолжен (38,6 наспроти 30,4 h) и клиренсот беше намален (18,6 наспроти 27,7 l/h).

Плазма клиренсот на оланзапин е понизок кај постарите во споредба со помладите лица, кај жените наспроти мажите и кај непушачите наспроти пушачите. Сепак, значајноста на влијанието на возраста, полот или пушењето врз клиренсот на оланзапин и полу-животот е мала во споредба со вкупната варијабилност помеѓу индивидуите.



При една студија со кавкази, јапонци и кинези, не беа утврдени разлики во фармакокинетските параметри помеѓу овие три популации.

Педијатриска популација

Адолесценти (на возраст од 13 до 17 години): Фармакокинетиките на оланзапин се слични помеѓу адолесцентите и возрасните. При клиничките студии, просечната изложеност на оланзапин беше за околу 27% повисока кај адолесцентите. Демографските разлики помеѓу адолесцентите и возрасните вклучуваат пониска просечна телесна тежина и помал дел од адолесцентите беа пушачи. Ваквите фактори можно е да придонесуваат за повисоката просечна изложеност забележана кај адолесцентите.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Акутна токсичност (еднократна доза)

Знаците на орална токсичност кај глодарите беа карактеристика за силни невролептични содржини: хипоактивност, кома, тремор, клонични конвулзии, саливација и намалена телесна тежина. Просечните летални дози беа околу 210 mg/kg (глевци) и 175 mg/kg (стаорци). Кучињата поднесуваа еднократни орални дози до 100 mg/kg без смртност. Клиничките знаци вклучуваа седација, атаксија, тремор, зголемен срцев ритам, отежната респирација, миоза и анорексија. Кај мајмуните, еднократните орални дози до 100 mg/kg резултираа со колабирање, а при повисоки дози со полусвесност.

Токсичност при повеќекратно дозирање

При студиите во времетраење до 3 месеци кај глевци и до една година кај стаорци и кучиња, предоминантни ефекти беа депресија на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематолошки нарушувања. Беше развиена толеранција на депресијата на ЦНС. При високи дози беа намалени параметрите на раст. Реверзибилните ефекти како последица на покачениот пролактин кај стаорците вклучија намалена тежина на јајниците и матката и морфолошки промени на вагиналниот епител и мамарната жлезда.

Хематолошка токсичност

Ефекти врз хематолошките параметри беа забележани кај сите видови на животни, вклучувајќи и дозно зависни редукции на циркулирачките леукоцити кај глевците и неспецифични редукции на циркулирачките леукоцити кај стаорците. Сепак, не беа пронајдени докази за цитотоксичност на коскената срж. Реверзибилна неутропенија, тромбцитопенија или анемија беше развиена кај неколку кучиња третирани со 8 или 10 mg/kg/дневно (вкупна изложеност на оланзапин [AUC] е 12- до 15-пати поголема од онаа кај маж на кого му е дадена доза од 12 mg). Кај цитопеничните кучиња не беа утврдени несакани дејства врз прогениторните и пролиферативните клетки во коскената срж.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин немаше тератогени ефекти. Седацијата имаше влијание врз способноста за парење кај машките стаорци. Циклусите на парење беа засегнати при дози од 1.1 mg/kg (3 пати повеќе од максималната доза кај луѓето) и репродуктивните параметри беа засегнати кај стаорците при доза од 3 mg/kg (9 пати повеќе од максималната доза кај луѓето). Кај младенчињата на стаорците на кои им беше даван оланзапин, беше забележано одложување на феталниот развој и минливи намалувања на нивото на активност на младенчето.

Мутагеност

Беше утврдено дека оланзапин нема мутагено ниту кластогено дејство при широк опсег на стандардни тестови кои вклучија тестови на бактериска мутација и *in vitro* и *in vivo* тестови на цицачи.

Канцерогеност

Врз основа на резултатите од студиите кај глевци и стаорци, беше заклучено дека оланзапин нема канцерогено дејство.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексипиенси

Манитол
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Ниско-супституирана хидроксипропилцелулоза
Аспартам
Калциум силикат
Магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага и светлина. За овој лек не се потребни посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Заласта Q-Таб перорално дисперзибилни таблети се достапни во пакувања со по 28 таблети во блистери (Al/OPA/Al/PVC).

6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Заласта Q-Таб перорално дисперзибилни таблети од 5 mg: 15-2726/13
Заласта Q-Таб перорално дисперзибилни таблети од 10 mg: 15-2727/13
Заласта Q-Таб перорално дисперзибилни таблети од 15 mg: 15-2728/13
Заласта Q-Таб перорално дисперзибилни таблети од 20 mg: 15-2729/13

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 20.05.2008

Датум на последната обнова: 16.07.2013



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јуни 2022