



מרץ 2020

רופא/ה נכבד/ה

רוקח/ת נכבד/ה

חברת לילי מבקשת להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשירים

Zyprexa 5,7.5,10 mg , Zyprexa Velotab 5,10mg - עודכנו.

בהודעה זו מצוינים רק העדכונים המהותיים בלבד - טקסט עם קו תחתי ב **כחול** מציין טקסט שהוסף לעלון, טקסט עם קו חוצה-**אדום** מציין טקסט שהוסר מן העלון, שינויים המהווים החמרה מסומנים ב **כחול**. **טקסט שעבר מקום מסומן בירוק**

היות והתכשיר אינו מותווה לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 בהתאם לדרישות משרד הבריאות הוסר מידע זה במספר פרקים בעלון .

היות והתכשיר Zyprexa Intramuscular אינו משווק בארץ הוסר מידע זה במספר פרקים בעלון .

Zyprexa 5mg, 7.5 mg,10 mg

זיפרקסה 5 מ"ג

זיפרקסה 7.5 מ"ג

זיפרקסה 10 מ"ג

Zyprexa Velotab 5 mg, 10mg

זיפרקסה ולוטב 5 מ"ג

זיפרקסה ולוטב 5 מ"ג

Zyprexa 5mg ,7.5mg,10 mg : Each tablet contains 5mg ,7.5,10 mg olanzapine

Zyprexa Velotab 5mg ,10 mg : Each orodispersible tablet contains 5mg , 10 mg olanzapine

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Acute and maintenance treatment of schizophrenia

Zyprexa is indicated for the management of the manifestations of psychotic disorders



Zyprexa is indicated for the short term treatment of acute manic episodes associated with Bipolar I Disorder.

Prevention of recurrence in Bipolar Disorder:

In patients whose manic episode has responded to olanzapine treatment Zyprexa is indicated for the prevention of recurrence in patients with Bipolar disorder

Combination therapy in Bipolar I disorder:

The combination of Zyprexa with lithium or valproate is indicated for the short term treatment of acute manic episodes associated with Bipolar I disorder

העדכונים העיקריים בעלון לרופא הינם

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of seventeen placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. Observational studies suggest that, similar to atypical antipsychotic drugs, treatment with conventional antipsychotic drugs may increase mortality. The extent to which the findings of increased mortality in observational studies may be attributed to the antipsychotic drug as opposed to some characteristic(s) of the patients is not clear. ZYPREXA (olanzapine) is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see Warnings and Precautions (5.1, 5.12~~14~~)].

4 CONTRAINDICATIONS

- **Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 11.**
- ~~Patients with known risk of narrow-angle glaucoma~~
- For specific information about the contraindications of lithium or valproate, refer to the Contraindications section of the package inserts for these other products.

5.5 Metabolic Changes

~~Olanzapine Monotherapy in Adolescents~~The safety and efficacy of olanzapine have not been established in patients under the age of 13 years. In an analysis of 3 placebo-controlled olanzapine monotherapy studies of adolescent patients, including those with schizophrenia (6 weeks) or bipolar I disorder (manic or mixed episodes) (3 weeks), olanzapine was associated with a greater mean change from baseline in fasting glucose levels compared to placebo (2.68 mg/dL versus -2.59 mg/dL). The mean change in fasting glucose for adolescents exposed at least 24 weeks was 3.1 mg/dL (N=121). Table 3 shows short-term and long-term changes in fasting blood glucose from adolescent olanzapine monotherapy studies.

Table 3: Changes in Fasting Glucose Levels from Adolescent Olanzapine Monotherapy Studies

			Up to 12-weeks exposure		At least 24 weeks exposure	
Laboratory Analyte	Category Change (at least once) from Baseline	Treatment Arm	N	Patients	N	Patients
Fasting Glucose	Normal to High (<100 mg/dL to ≥ 126 mg/dL)	Olanzapine	124	0%	108	0.9%
		Placebo	53	1.9%	NA ^a	NA ^a
	Borderline to High (≥ 100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥ 126 mg/dL)	Olanzapine	14	14.3%	13	23.1%
		Placebo	13	0%	NA ^a	NA ^a

^a Not Applicable.

Dyslipidemia

~~Olanzapine Monotherapy in Adolescents~~—The safety and efficacy of olanzapine have not been established in patients under the age of 13 years. In an analysis of 3 placebo-controlled olanzapine monotherapy studies of adolescents, including those with schizophrenia (6 weeks) or bipolar I disorder (manic or mixed episodes) (3 weeks), olanzapine-treated adolescents had increases from baseline in mean fasting total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides of 12.9 mg/dL, 6.5 mg/dL, and 28.4 mg/dL, respectively, compared to increases from baseline in mean fasting total cholesterol and LDL cholesterol of 1.3 mg/dL and 1.0 mg/dL, and a decrease in triglycerides of 1.1 mg/dL for placebo-treated adolescents. For fasting HDL cholesterol, no clinically meaningful differences were observed between olanzapine-treated adolescents and placebo-treated adolescents.

In long-term studies (at least 24 weeks), adolescents had increases from baseline in mean fasting total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides of 5.5 mg/dL, 5.4 mg/dL, and 20.5 mg/dL, respectively, and a mean decrease in fasting HDL cholesterol of 4.5 mg/dL. Table 5 shows categorical changes in fasting lipids values in adolescents.

Table 5: Changes in Fasting Lipids Values from Adolescent Olanzapine Monotherapy Studies

	Up to 6 weeks exposure	At least 24 weeks exposure

Laboratory Analyte	Category Change (at least once) from Baseline	Treatment Arm	N	Patients	N	Patients
Fasting Triglycerides	Increase by ≥ 50 mg/dL	Olanzapine	138	37.0%	122	45.9%
		Placebo	66	15.2%	NA ^a	NA ^a
	Normal to High (<90 mg/dL to >130 mg/dL)	Olanzapine	67	26.9%	66	36.4%
		Placebo	28	10.7%	NA ^a	NA ^a
	Borderline to High (≥ 90 mg/dL and ≤ 130 mg/dL to >130 mg/dL)	Olanzapine	37	59.5%	31	64.5%
		Placebo	17	35.3%	NA ^a	NA ^a
Fasting Total Cholesterol	Increase by ≥ 40 mg/dL	Olanzapine	138	14.5%	122	14.8%
		Placebo	66	4.5%	NA ^a	NA ^a
	Normal to High (<170 mg/dL to ≥ 200 mg/dL)	Olanzapine	87	6.9%	78	7.7%
		Placebo	43	2.3%	NA ^a	NA ^a
	Borderline to High (≥ 170 mg/dL and <200 mg/dL to ≥ 200 mg/dL)	Olanzapine	36	38.9%	33	57.6%
		Placebo	13	7.7%	NA ^a	NA ^a
Fasting LDL Cholesterol	Increase by ≥ 30 mg/dL	Olanzapine	137	17.5%	121	22.3%
		Placebo	63	11.1%	NA ^a	NA ^a
	Normal to High (<110 mg/dL to ≥ 130 mg/dL)	Olanzapine	98	5.1%	92	10.9%
		Placebo	44	4.5%	NA ^a	NA ^a
	Borderline to High (≥ 110 mg/dL and <130 mg/dL to ≥ 130 mg/dL)	Olanzapine	29	48.3%	21	47.6%
		Placebo	9	0%	NA ^a	NA ^a

^a Not Applicable.

Weight Gain

Olanzapine Monotherapy in Adolescents—The safety and efficacy of olanzapine have not been established in patients under the age of 13 years. Mean increase in weight in adolescents was greater than in adults. In 4 placebo-controlled trials, discontinuation due to weight gain occurred in 1% of olanzapine-treated patients, compared to 0% of placebo-treated patients.

Table 7: Weight Gain with Olanzapine Use in Adolescents from 4 Placebo-Controlled Trials

	Olanzapine-treated patients	Placebo-treated patients
Mean change in body weight from baseline (median exposure = 3 weeks)	4.6 kg (10.1 lb)	0.3 kg (0.7 lb)
Percentage of patients who gained at least 7% of baseline body weight	40.6% (median exposure to 7% = 4 weeks)	9.8% (median exposure to 7% = 8 weeks)
Percentage of patients who gained at least 15% of baseline body weight	7.1% (median exposure to 15% = 19 weeks)	2.7% (median exposure to 15% = 8 weeks)

In long-term studies (at least 24 weeks), the mean weight gain was 11.2 kg (24.6 lb); (median exposure of 201 days, N=179). The percentages of adolescents who gained at least 7%, 15%, or 25% of their baseline body weight with long-term exposure were 89%, 55%, and 29%, respectively. Among adolescent patients, mean weight gain by baseline BMI category was 11.5 kg (25.3 lb), 12.1 kg (26.6 lb), and 12.7 kg (27.9 lb), respectively, for normal (N=106), overweight (N=26) and obese (N=17). Discontinuation due to weight gain occurred in 2.2% of olanzapine-treated patients following at least 24 weeks of exposure.

Table 8 shows data on adolescent weight gain with olanzapine pooled from 6 clinical trials. The data in each column represent data for those patients who completed treatment periods of the durations specified. Little clinical trial data is available on weight gain in adolescents with olanzapine beyond 6 months of treatment.

Table 8: Weight Gain with Olanzapine Use in Adolescents

Amount Gained kg (lb)	6 Weeks (N=243) (%)	6 Months (N=191) (%)
≤0	2.9	2.1
0 to ≤5 (0-11 lb)	47.3	24.6
>5 to ≤10 (11-22 lb)	42.4	26.7
>10 to ≤15 (22-33 lb)	5.8	22.0
>15 to ≤20 (33-44 lb)	0.8	12.6
>20 to ≤25 (44-55 lb)	0.8	9.4
>25 to ≤30 (55-66 lb)	0	2.1
>30 to ≤35 (66-77 lb)	0	0
>35 to ≤40 (77-88 lb)	0	0
>40 (>88 lb)	0	0.5

5.6 Tardive Dyskinesia

~~There is no known treatment for established cases of tT~~ Tardive dyskinesia, although the syndrome may remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is withdrawn.

Antipsychotic treatment, itself, however, may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome and thereby may possibly mask the underlying process. The effect that symptomatic suppression has upon the long-term course of the syndrome is unknown.

5.7 Orthostatic Hypotension

Olanzapine may induce orthostatic hypotension associated with dizziness, tachycardia, bradycardia and, in some patients, syncope, especially during the initial dose-titration period, probably reflecting its α_1 -adrenergic antagonistic properties.

~~Hypotension, bradycardia with or without hypotension, tachycardia, and syncope were also reported during the clinical trials with intramuscular olanzapine for injection. In an open-label clinical pharmacology study in nonagitated patients with schizophrenia in which the safety and tolerability of intramuscular olanzapine were evaluated under a maximal dosing regimen (three 10 mg doses administered 4 hours apart), approximately one-third of these patients experienced a significant orthostatic decrease in systolic blood pressure (i.e., decrease ≥ 30 mmHg) [see Dosage and Administration (2.4)]. Syncope was reported in 0.6% (15/2500) of olanzapine-treated patients in phase 2-3 oral olanzapine studies and in 0.3% (2/722) of olanzapine-treated patients with agitation in the intramuscular olanzapine for injection studies. Three normal volunteers in phase 1 studies with intramuscular olanzapine experienced hypotension, bradycardia, and sinus pauses of up to 6 seconds that spontaneously resolved (in 2 cases the reactions occurred on intramuscular olanzapine, and in 1 case, on oral olanzapine). The risk for this sequence of hypotension, bradycardia, and sinus pause may be greater in nonpsychiatric patients compared to psychiatric patients who are possibly more adapted to certain effects of psychotropic drugs. For intramuscular olanzapine for injection therapy, patients should remain recumbent if drowsy or dizzy after injection until examination has indicated that they are not experiencing postural hypotension, bradycardia, and/or hypoventilation~~

Caution is necessary in patients who receive treatment with other drugs having effects that can induce hypotension, bradycardia, respiratory or central nervous system depression [see Drug Interactions (7)]. ~~Concomitant administration of intramuscular olanzapine and parenteral benzodiazepine is not recommended due to the potential for excessive sedation and cardiorespiratory depression~~

5.14 Use in Patients with Concomitant Illness

Clinical experience with olanzapine in patients with certain concomitant systemic illnesses is limited [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Olanzapine exhibits in vitro muscarinic receptor affinity. In premarketing clinical trials with olanzapine, olanzapine was associated with constipation, dry mouth, and tachycardia, all adverse reactions possibly related to cholinergic antagonism. Such adverse reactions were not often the basis for discontinuations from olanzapine, but olanzapine should be used with caution in patients with clinically significant prostatic hypertrophy, **narrow angle glaucoma** or a history of paralytic ileus or related conditions

6.1 Clinical Trials Experience

Agitation—Overall, there was no difference in the incidence of discontinuation due to adverse reactions (0.4% for intramuscular olanzapine for injection vs. 0% for placebo

Olanzapine Intramuscular—There was 1 adverse reaction (somnolence) observed at an incidence of 5% or greater among intramuscular olanzapine for injection-treated patients and not observed at an equivalent incidence among placebo-treated patients (olanzapine incidence at least twice that for placebo) during the placebo-controlled premarketing studies. The incidence of somnolence during the 24 hour IM treatment period in clinical trials in agitated patients with schizophrenia or bipolar I mania was 6% for intramuscular olanzapine for injection and 3% for placebo

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 1% or More among Intramuscular Olanzapine for Injection-Treated Patients in Short-Term, Placebo-Controlled Trials

Table 15 enumerates the incidence, rounded to the nearest percent, of treatment-emergent adverse reactions that occurred in 1% or more of patients treated with intramuscular olanzapine for injection (dose range of 2.5-10 mg/injection) and with incidence greater than placebo who participated in the short-term, placebo-controlled trials in agitated patients with schizophrenia or bipolar I mania.

Table 15: Treatment-Emergent Adverse Reactions: Incidence in Short-Term (24 Hour), Placebo-Controlled Clinical Trials with Intramuscular Olanzapine for Injection in Agitated Patients with Schizophrenia or Bipolar I Mania

Body System/Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Event	
	Olanzapine (N=415)	Placebo (N=150)
Body as a Whole		
Asthenia	2	4
Cardiovascular System		
Hypotension	2	0
Postural hypotension	4	0
Nervous System		
Somnolence	6	3

Dizziness	4	2
Tremor	1	0

The following table enumerates the percentage of patients with treatment-emergent extrapyramidal symptoms as assessed by categorical analyses of formal rating scales during controlled clinical trials comparing fixed doses of intramuscular olanzapine for injection with placebo in agitation. Patients in each dose group could receive up to 3 injections during the trials [see *Clinical Studies (14.3)*]. Patient assessments were conducted during the 24 hours following the initial dose of intramuscular olanzapine for injection.

Table 19: Treatment-Emergent Extrapyramidal Symptoms Assessed by Rating Scales Incidence in a Fixed Dose, Placebo-Controlled Clinical Trial of Intramuscular Olanzapine for Injection in Agitated Patients with Schizophrenia

	Percentage of Patients Reporting Event				
	Placebo	Olanzapine IM 2.5 mg	Olanzapine IM 5 mg	Olanzapine IM 7.5 mg	Olanzapine IM 10 mg
Parkinsonism ^a	0	0	0	0	3
Akathisia ^b	0	0	5	0	0

^a Percentage of patients with a Simpson-Angus Scale total score >3.

^b Percentage of patients with a Barnes Akathisia Scale global score ≥2.

The following table enumerates the percentage of patients with treatment-emergent extrapyramidal symptoms as assessed by spontaneously reported adverse reactions in the same controlled clinical trial comparing fixed doses of intramuscular olanzapine for injection with placebo in agitated patients with schizophrenia.

Table 20: Treatment-Emergent Extrapyramidal Symptoms Assessed by Adverse Reactions Incidence in a Fixed Dose, Placebo-Controlled Clinical Trial of Intramuscular Olanzapine for Injection in Agitated Patients with Schizophrenia

	Percentage of Patients Reporting Event				
	Placebo (N=45)	Olanzapine IM 2.5 mg (N=48)	Olanzapine IM 5 mg (N=45)	Olanzapine IM 7.5 mg (N=46)	Olanzapine IM 10 mg (N=46)
Dystonic events ^a	0	0	0	0	0
Parkinsonism events ^b	0	4	2	0	0
Akathisia events ^c	0	2	0	0	0
Dyskinetic events ^d	0	0	0	0	0
Residual events ^e	0	0	0	0	0
Any extrapyramidal events	0	4	2	0	0

^a Patients with the following COSTART terms were counted in this category: dystonia, generalized spasm, neck rigidity, oculogyric crisis, opisthotonos, torticollis.

^b Patients with the following COSTART terms were counted in this category: akinesia, cogwheel rigidity, extrapyramidal syndrome, hypertonia, hypokinesia, masked facies, tremor.

^c Patients with the following COSTART terms were counted in this category: akathisia, hyperkinesia.



Patients with the following COSTART terms were counted in this category: buccoglossal^d syndrome, choreoathetosis, dyskinesia, tardive dyskinesia^e. Patients with the following COSTART terms were counted in this category: movement disorder, myoclonus, twitching

Other Adverse Reactions Observed During the Clinical Trial Evaluation of Intramuscular Olanzapine for Injection

Following is a list of treatment emergent adverse reactions reported by patients treated with intramuscular olanzapine for injection (at 1 or more doses ≥ 2.5 mg/injection) in clinical trials. This listing is not intended to include reactions (1) already listed in previous tables or elsewhere in labeling, (2) for which a drug cause was remote, (3) which were so general as to be uninformative, (4) which were not considered to have significant clinical implications, or (5) for which occurred at a rate equal to or less than placebo. Reactions are classified by body system using the following definitions: frequent adverse reactions are those occurring in at least 1/100 patients; infrequent adverse reactions are those occurring in 1/100 to 1/1000 patients.

Body as a Whole — *Frequent:* injection site pain.

Cardiovascular System — *Infrequent:* syncope.

Digestive System — *Infrequent:* nausea.

Metabolic and Nutritional Disorders — *Infrequent:* creatine phosphokinase increased

Clinical Trials in Adolescent Patients (age 13 to 17 years)

Commonly Observed Adverse Reactions in Oral Olanzapine Short-Term, Placebo-Controlled Trials

Adverse reactions in adolescent patients treated with oral olanzapine (doses ≥ 2.5 mg) reported with an incidence of 5% or more and reported at least twice as frequently as placebo-treated patients are listed in Table 21.

Table 21: Treatment-Emergent Adverse Reactions of $\geq 5\%$ Incidence among Adolescents (13-17 Years Old) with Schizophrenia or Bipolar I Disorder (Manic or Mixed Episodes)

Adverse Reactions	Percentage of Patients Reporting Event			
	6-Week Trial		3-Week Trial	
	% Schizophrenia Patients		% Bipolar Patients	
	Olanzapine (N=72)	Placebo (N=35)	Olanzapine (N=107)	Placebo (N=54)
Sedation ^a	39	9	48	9
Weight increased	34	9	29	4
Headache	17	6	17	17
Increased appetite	17	9	29	4
Dizziness	8	3	7	2
Abdominal pain ^b	6	3	6	7
Pain in extremity	6	3	5	0
Fatigue	3	3	14	6
Dry mouth	4	0	7	0

^a Patients with the following MedDRA terms were counted in this category: hypersomnia, lethargy, sedation, somnolence.

^b Patients with the following MedDRA terms were counted in this category: abdominal pain, abdominal pain-lower, abdominal pain-upper.

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More among Oral Olanzapine-Treated Patients in Short-Term (3-6 weeks), Placebo-Controlled Trials

Adverse reactions in adolescent patients treated with oral olanzapine (doses ≥ 2.5 mg) reported with an incidence of 2% or more and greater than placebo are listed in Table 22.

**Table 22: Treatment-Emergent Adverse Reactions of $\geq 2\%$ Incidence among Adolescents (13-17 Years Old)
(Combined Incidence from Short-Term, Placebo-Controlled Clinical Trials of Schizophrenia or Bipolar I Disorder [Manic or Mixed Episodes])**

Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Event	
	Olanzapine (N=179)	Placebo (N=89)
Sedation ^a	44	9
Weight increased	30	6
Increased appetite	24	6
Headache	17	12
Fatigue	9	4
Dizziness	7	2
Dry mouth	6	0
Pain in extremity	5	1
Constipation	4	0
Nasopharyngitis	4	2
Diarrhea	3	0
Restlessness	3	2
Liver enzymes increased ^b	8	1
Dyspepsia	3	1
Epistaxis	3	0
Respiratory tract infection ^c	3	2
Sinusitis	3	0
Arthralgia	2	0
Musculoskeletal stiffness	2	0

^a Patients with the following MedDRA terms were counted in this category: hypersomnia, lethargy, sedation, somnolence.

The terms alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and hepatic enzyme were combined under liver enzymes.

^c Patients with the following MedDRA terms were counted in this category: lower respiratory tract infection, respiratory tract infection, respiratory tract infection viral, upper respiratory tract infection, viral upper respiratory tract infection.

Vital Signs and Laboratory Studies

Olanzapine Monotherapy in Adolescents: In placebo-controlled clinical trials of adolescent patients with schizophrenia or bipolar I disorder (manic or mixed episodes), greater frequencies for the following treatment-emergent findings, at anytime, were observed in laboratory analytes compared to placebo: elevated ALT ($\geq 3X$ ULN in patients with ALT at baseline $< 3X$ ULN), (12% vs 2%); elevated AST (28% vs 4%); low total bilirubin (22% vs 7%); elevated GGT (10% vs 1%); and elevated prolactin (47% vs 7%).

In placebo-controlled olanzapine monotherapy studies in adolescents, [SA1] clinically significant ALT elevations (change from < 3 times the upper limit of normal at baseline to ≥ 3 times ULN) were observed in 12% (22/192) of patients exposed to olanzapine compared to 2% (2/109) of patients exposed to placebo. ALT elevations ≥ 5 times ULN were observed in 4% (8/192) of olanzapine-treated patients, compared to 1% (1/109) of placebo-treated patients. ALT values returned to normal, or were decreasing, at last follow-up in the majority of patients who either continued treatment with olanzapine or discontinued olanzapine. No adolescent patient with elevated ALT values experienced jaundice, liver failure, or met the criteria for Hy's Rule.

6. 42 Postmarketing Experience

Adverse reactions reported since market introduction that were temporally (but not necessarily causally) related to ZYPREXA therapy include the following: allergic reaction (e.g., anaphylactoid reaction, angioedema, pruritus or urticaria), cholestatic or mixed liver injury, diabetic coma, diabetic ketoacidosis, discontinuation reaction (diaphoresis, nausea or vomiting), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), hepatitis, jaundice, neutropenia, pancreatitis, priapism, rash, restless legs syndrome, rhabdomyolysis, [salivary hypersecretion](#), stuttering¹ and venous thromboembolic events (including pulmonary embolism and deep venous thrombosis).

7.2 Potential for Olanzapine to Affect Other Drugs

~~Lorazepam (IM) — Administration of intramuscular lorazepam (2 mg) 1 hour after intramuscular olanzapine for injection (5 mg) did not significantly affect the pharmacokinetics of olanzapine, unconjugated lorazepam, or total lorazepam. However, this co-administration of intramuscular lorazepam and intramuscular olanzapine for injection added to the somnolence observed with either drug alone (see *Warnings and Precautions* (5.7))~~

8.1 Pregnancy Risk Summary

Neonates exposed to antipsychotic drugs, including ZYPREXA, during the third trimester are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery (see *Clinical Considerations*). Overall available data from published epidemiologic studies of pregnant women exposed to olanzapine have not established a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes (see *Data*). There are risks to the mother associated with untreated schizophrenia or bipolar I disorder and with exposure to antipsychotics, including ZYPREXA, during pregnancy (see *Clinical Considerations*).

Olanzapine was not teratogenic when administered orally to pregnant rats and rabbits at doses that are 9- and 30-times the daily oral maximum recommended human dose (MRHD), based on mg/m² body surface area; some fetal toxicities were observed at these doses (see *Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and embryo/fetal risk

There is a risk to the mother from untreated schizophrenia or bipolar I disorder, including increased risk of relapse, hospitalization, and suicide. Schizophrenia and bipolar I disorder are associated with increased adverse perinatal outcomes, including preterm birth. It is not known if this is a direct result of the illness or other comorbid factors.

Fetal/Neonatal adverse reactions

Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder have been reported in neonates who were exposed to antipsychotic drugs, including ZYPREXA, during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms and manage symptoms appropriately. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization.

Data

Human Data

Placental passage has been reported in published study reports; however, the placental passage ratio was highly variable ranging between 7% to 167% at birth following exposure during pregnancy. The clinical relevance of this finding is unknown.

Published data from observational studies, birth registries, and case reports that have evaluated the use of atypical antipsychotics during pregnancy do not establish an increased risk of major birth defects. A retrospective cohort study from a Medicaid database of 9258 women exposed to antipsychotics during pregnancy did not indicate an overall increased risk for major birth defects.

Animal Data

Teratogenic Effects, Pregnancy Category C In oral reproduction studies in rats at doses up to 18 mg/kg/day and in rabbits at doses up to 30 mg/kg/day (9 and 30 times the ~~maximum recommended human~~ daily oral dose ~~MRHD based on a~~ mg/m² ~~basis~~ body surface area), respectively), no evidence of teratogenicity was observed. In an oral rat teratology study, early resorptions and increased numbers of nonviable fetuses were observed at a dose of 18 mg/kg/day (9 times the ~~maximum recommended human~~ daily oral ~~dose~~ ~~MRHD based on a~~ mg/m² ~~basis~~ body surface area), and ~~G~~ gestation was prolonged at 10 mg/kg/day (5 times the ~~maximum recommended human~~ daily oral ~~dose~~ ~~MRHD based on a~~ mg/m² body surface area). In an oral rabbit teratology study, fetal toxicity manifested as increased resorptions and decreased fetal weight, occurred at a maternally toxic dose of 30 mg/kg/day (30 times the ~~maximum recommended human~~ daily oral ~~dose~~ ~~MRHD based on a~~ mg/m² ~~basis~~ body surface area). ~~Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.~~

8.2 Lactation

Risk Summary

Olanzapine is present in human milk. **There are reports of excess sedation, irritability, poor feeding and extrapyramidal symptoms (tremors and abnormal muscle movements) in infants exposed to**

olanzapine through breast milk (see *Clinical Considerations*). There is no information on the effects of olanzapine on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZYPREXA and any potential adverse effects on the breastfed child from ZYPREXA or from the mother's underlying condition.

Clinical Considerations

Infants exposed to ZYPREXA should be monitored for excess sedation, irritability, poor feeding, and extrapyramidal symptoms (tremors and abnormal muscle movements).

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Females

Based on the pharmacologic action of olanzapine (D₂ receptor antagonism), treatment with ZYPREXA may result in an increase in serum prolactin levels, which may lead to a reversible reduction in fertility in females of reproductive potential [see *Warnings and Precautions* (5.15)].

~~Placental transfer of olanzapine occurs in rat pups.~~

~~There are no adequate and well-controlled trials with olanzapine in pregnant females. Seven pregnancies were observed during clinical trials with olanzapine, including 2 resulting in normal births, 1 resulting in neonatal death due to a cardiovascular defect, 3 therapeutic abortions, and 1 spontaneous abortion.~~

~~**Nonteratogenic Effects** — Neonates exposed to antipsychotic drugs (including ZYPREXA), during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder in these neonates. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required intensive care unit support and prolonged hospitalization.~~

~~ZYPREXA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.~~

~~8.2 Labor and Delivery~~

~~The effect of olanzapine on labor and delivery in humans is unknown. Parturition in rats was not affected by olanzapine.~~

~~8.3 Nursing Mothers~~

~~In a study in lactating, healthy women, olanzapine was excreted in breast milk. Mean infant dose at steady state was estimated to be 1.8% of the maternal olanzapine dose. It is recommended that women receiving olanzapine should not breast-feed.~~

~~8.4 Pediatric Use~~ Olanzapine is not approved for the treatment of children and adolescents under the age of 18 years.

~~Compared to patients from adult clinical trials, adolescents were likely to gain more weight, experience increased sedation, and have greater increases in total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, prolactin and hepatic aminotransferase levels [see *Warnings and Precautions* (5.5, 5.15, 5.17) and *Adverse Reactions* (6.3)].~~

~~Safety and effectiveness of olanzapine in children <13 years of age have not been established~~

9.3 Dependence

In studies prospectively designed to assess abuse and dependence potential, olanzapine was shown to have acute depressive CNS effects but little or no potential of abuse or physical dependence in rats administered oral doses up to 15 times ~~the maximum recommended human~~ daily oral ~~dose~~ MRHD (20 mg) and rhesus monkeys administered oral doses up to 8 times the ~~maximum recommended human daily oral dose~~ MRHD based on a mg/m² ~~basis~~ body surface area.

.....

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of olanzapine ~~as with other drugs having efficacy in schizophrenia, in the listed indications~~ is ~~unknown-unclear~~. However, ~~it has been proposed that this drug's~~ the efficacy of olanzapine in schizophrenia ~~is~~ could be mediated through a combination of dopamine and serotonin type 2 (5HT₂) antagonisms. ~~The mechanism of action of olanzapine in the treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder is unknown~~

12.2 Pharmacodynamics

Olanzapine binds with high affinity to the following receptors: serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₆ (K_i=4, 11, and 5 nM, respectively), dopamine D₁₋₄ (K_i=11-31 nM), histamine H₁ (K_i=7 nM), and adrenergic α₁ receptors (K_i=19 nM). Olanzapine is an antagonist with moderate affinity binding for serotonin 5HT₃ (K_i=57 nM) and muscarinic M₁₋₅ (K_i=73, 96, 132, 32, and 48 nM, respectively). Olanzapine binds ~~weakly with low affinity~~ with low affinity to GABA_A, BZD, and β-adrenergic receptors (K_i>10 μM). ~~Antagonism at receptors other than dopamine and 5HT₂ may explain some of the other therapeutic and side effects of olanzapine. Olanzapine's antagonism of muscarinic M₁₋₅ receptors may explain its anticholinergic-like effects. Olanzapine's antagonism of histamine H₁ receptors may explain the somnolence observed with this drug. Olanzapine's antagonism of adrenergic α₁ receptors may explain the orthostatic hypotension observed with this drug~~

12.3 Pharmacokinetics

.....

~~Intramuscular Administration — ZYPREXA IntraMuscular results in rapid absorption with peak plasma concentrations occurring within 15 to 45 minutes. Based upon a pharmacokinetic study in healthy volunteers, a 5 mg dose of intramuscular olanzapine for injection produces, on average, a maximum plasma concentration approximately 5 times higher than the maximum plasma concentration produced by a 5 mg dose of oral olanzapine. Area under the curve achieved after an intramuscular dose is similar to that achieved after oral administration of the same dose. The half-life observed after intramuscular administration is similar to that observed after oral dosing. The pharmacokinetics are linear over the clinical dosing range. Metabolic profiles after intramuscular administration are qualitatively similar to metabolic profiles after oral administration~~

.....

~~Adolescents (ages 13 to 17 years) — In clinical studies, most adolescents were nonsmokers and this population had a lower average body weight, which resulted in higher average olanzapine exposure compared to adults~~

14 CLINICAL STUDIES

.....

14.3 — Agitation Associated with Schizophrenia and Bipolar I Mania

The efficacy of intramuscular olanzapine for injection for the treatment of agitation was established in 3 short-term (24 hours of IM treatment) placebo-controlled trials in agitated adult inpatients from 2 diagnostic groups: schizophrenia and bipolar I disorder (manic or mixed episodes). Each of the trials included a single active comparator treatment arm of either haloperidol injection (schizophrenia studies) or lorazepam injection (bipolar I mania study). Patients enrolled in the trials needed to be: (1) judged by the clinical investigators as clinically agitated and clinically appropriate candidates for treatment with intramuscular medication, and (2) exhibiting a level of agitation that met or exceeded a threshold score of ≥ 14 on the 5 items comprising the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Excited Component (i.e., poor impulse control, tension, hostility, uncooperativeness and excitement items) with at least 1 individual item score ≥ 4 using a 1-7 scoring system (1=absent, 4=moderate, 7=extreme). In the studies, the mean baseline PANSS Excited Component score was 18.4, with scores ranging from 13 to 32 (out of a maximum score of 35), thus suggesting predominantly moderate levels of agitation with some patients experiencing mild or severe levels of agitation. The primary efficacy measure used for assessing agitation signs and symptoms in these trials was the change from baseline in the PANSS Excited Component at 2 hours post-injection. Patients could receive up to 3 injections during the 24 hour IM treatment periods; however, patients could not receive the second injection until after the initial 2 hour period when the primary efficacy measure was assessed. The results of the trials follow:

(1) In a placebo-controlled trial in agitated inpatients meeting DSM-IV criteria for schizophrenia (n=270), 4 fixed intramuscular olanzapine for injection doses of 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg and 10 mg were evaluated. All doses were statistically superior to placebo on the PANSS Excited Component at 2 hours post-injection. However, the effect was larger and more consistent for the 3 highest doses. There were no significant pairwise differences for the 7.5 and 10 mg doses over the 5 mg dose.

(2) In a second placebo-controlled trial in agitated inpatients meeting DSM-IV criteria for schizophrenia (n=311), 1 fixed intramuscular olanzapine for injection dose of 10 mg was evaluated. Olanzapine for injection was statistically superior to placebo on the PANSS Excited Component at 2 hours post-injection.

(3) In a placebo-controlled trial in agitated inpatients meeting DSM-IV criteria for bipolar I disorder (and currently displaying an acute manic or mixed episode with or without psychotic features) (n=201), 1 fixed intramuscular olanzapine for injection dose of 10 mg was evaluated. Olanzapine for injection was statistically superior to placebo on the PANSS Excited Component at 2 hours post-injection.

Examination of population subsets (age, race, and gender) did not reveal any differential responsiveness on the basis of these subgroupings

העדכונים העיקריים בעלון לצרכן הינם

1. למה מיועדת התרופה?

התסמינים של סכיזופרניה כוללים שמיעת קולות, ראיית דברים שאינם קיימים, אמונה בדברים שאינם נכונים, חשדנות וניתוק.

התסמינים של הפרעה דו קוטבית מסוג I כוללים לסירוגין תקופות של דיכאון ושל מצב רוח מרומם או עצבנות, עלייה בפעילות וחוסר מנוחה, מחשבות דוהרות, דיבור מהיר, שינויים בתיאבון, התנהגות אימפולסיבית וירידה בצורך לישון.

התסמינים של דיכאון עמיד כוללים ירידה במצב הרוח, התעניינות נמוכה, עלייה בתחושות אשמה, ירידה באנרגיה, ירידה בריכוז, שינויים בתיאבון ומחשבות או התנהגות אובדנית.

אין להשתמש ב**תכשיר** רופה אם:

- הינך רגיש (**אלרגי**) לאולנזפין או לכל אחד ממרכיבי התרופה האחרים. **סימנים לתגובה אלרגית** כוללים: פריחה, קשיים בבליעה או בנשימה, נפיחות בשפתיים, בפנים, בגרון או בלשון
- **הנך בסיכון לבעיות עיניים מסוג גלאוקומה צרת זווית (יתר לחץ תוך עיני**
- **למידע ספציפי על התוויות נגד של ליתיום או ולפראט יש לעיין בסעיף התוויות נגד של העלונים המצורפים לאריזה של תכשירים אלה**

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

- **זיפרקסה גורמת להפרעה ביכולת הגוף להפחית טמפרטורה.** יש להימנע ממצבים בהם תיתכן עליית יתר בחום הגוף והתייבשות, כגון פעילות גופנית מוגברת או שהייה תכופה במקומות חמים. יש להקפיד על שתיית נוזלים כדי למנוע התייבשות.
-
- במטופלים בעלי היסטוריה רפואית של רמות נמוכות של תאי דם לבנים, יש לבצע ספירות דם באופן קבוע בחודשים הראשונים לטיפול לצורך מעקב. **זיפרקסה** עלולה לגרום לירידה ברמות תאי דם לבנים. יש לשקול הפסקת טיפול ב**זיפרקסה** במציאת התסמין הראשון למצב זה. על מטופלים הסובלים מירידה ברמות תאי דם לבנים להיות תחת מעקב אחר **הופעת חום** או תסמינים **אחרים** המעידים על זיהום **א-חם**. **אם** במידה ו**ישנם** כאלו יש להפסיק את הטיפול ב**זיפרקסה** באופן מיידי.
-

לפני הטיפול בזיפרקסה** ספר לרופא אם:**

- הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד הלב.
- הינך סובל או סבלת בעבר משבץ או "מיני שבץ" (תסמינים זמניים של שבץ).
- הינך סובל מבעיות בכבד, במערכת העיכול (כגון חסימה במעי).
- הינך סובל מ**בעיות בממערכת הדם, במערכת העצבים**, מאלצהיימר, **במח העצם-מסרטן שד**.
- הינך חווה מחשבות אובדניות או פגיעה בעצמך. במקרה כזה עליך לפנות מיידית לרופא או לחדר מיון.
- הינך סובל או סבלת בעבר מבלוטת ערמונית מוגדלת.
- הינך סובל או סבלת בעבר מ**פרכוסים**, **מאפילפסיה (מחלת הנפילה)**, סוכרת או רמות סוכר גבוהות בדם, לחץ דם גבוה או נמוך, רמות גבוהות של כולסטרול או טריגליצרידים בדם.
- יש לך גלאוקומה צרת זווית.
- הינך מרבה בפעילות גופנית או שוהה במקומות חמים לעיתים תכופות.
- יש לך היסטוריה של שימוש לרעה בתרופות.
- הנך סובל מפנילקטונוריה (Phenylketonuria) – **זיפרקסה** ולוטאב מכילה פנילאנאנין (אספרטיים)
- אתה סובל מכל בעיה רפואית אחרת.
- הנך רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי.
- הנך רגיש ללקטוז – **זיפרקסה** מכילה לקטוז ועלולה לגרום לרגישות אצל אנשים הרגישים ללקטוז.

עישון:

אם הינך מעשן – יש לדווח על כך לרופא לפני התחלת הטיפול בתרופה זו.

בדיקות ומעקב:

- יש לעקוב בתחילת ובמשך הטיפול אחר רמות הסוכר בדם, במיוחד אם הינך סובל מסוכרת או מרמות סוכר גבוהות (100-126 mg/dL בצום).



• יש לעקוב אחר רמות השומנים (כולסטרול וטריגליצרידים) בדם, במיוחד בחולים הסובלים מהפרעות ברמות שומני הדם או מגורמי סיכון לפתח הפרעות אלה. יש לבצע בדיקות דם לרמות

שומנים בדם בתחילת הטיפול ובמהלכו גם אם אינך סובל מתסמינים כלשהם

- עלייה במשקל הינה תופעת לוואי נפוצה בטיפול בזיפרקסה. יש לקחת זאת בחשבון טרם תחילת הטיפול ולבצע בדיקות מעקב שגרתיות אחר המשקל.
- במטופלים עם היסטוריה של רמות נמוכות של תאי דם לבנים, יש לעקוב אחר רמות תאי דם לבנים בחודשים הראשונים לטיפול. יש לשקול הפסקת הטיפול בזיפרקסה בהופעת התסמין הראשון המשמעותי המצביע על ירידה בתאי דם לבנים

• **תגובות בין-תרופתיות:**

- אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי מזון- תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח- אם אתה לוקח:

• שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול:

הימנע מצריכת אלכוהול בזמן שימוש בזיפרקסה. שתיית אלכוהול בזמן נטילת זיפרקסה עלולה לגרום לך להיות יותר ישנוני בהשוואה לנטילת זיפרקסה ללא אלכוהול

היריון והנקה ופוריות:

היריון

התייעצי עם הרופא או הרוקח לפני השימוש בתרופה. התייעצי ברופא אם הינך בהיריון או מתכננת היריון. לא ידוע האם זיפרקסה פוגעת בעובר. יילודים עלולים לפתח תסמונת גמילה אם במידה האם נטלה את התרופה בטרימסטר האחרון (שלושת החודשים האחרונים) של ההיריון. תסמונת הגמילה כוללת את התסמינים הבאים: חוסר שקט, רעד, קשיון/חולשה בשרירים, ישנוניות, עצבנות, בעיות נשימה ובעיות בהאכלה. אם הילד שלך מפתח אחד או יותר מהתסמינים הנ"ל, צרי קשר עם הרופא.

הנקה

אין להשתמש בתרופה אם הנך מניקה- התרופה עוברת לחלב אם. שוחחי עם הרופא לגבי הדרך הטובה ביותר להאכיל את תינוקך אם הינך נוטלת זיפרקסה.

פוריות

טיפול בזיפרקסה עלול לגרום לעלייה ברמת פרולקטין בדם, שיכולה להוביל לפגיעה הפיכה בפוריות בנשים בגיל הפריון

נהיגה ושימוש במכונות:

השימוש בתרופה זו עלול לגרום לישנוניות ולהשפיע על כושר יכולת קבלת החלטות השיפוט, כושר החשיבה וכישורים מוטוריים- חשיבה חדה או תגובה מהירה ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות. הימנע מכל פעילות שכזו עד שתבין כיצד זיפרקסה משפיעה עליך.

עישון:

אם הנך מעשן- יש לדווח על כך לרופא לפני התחלת הטיפול בתרופה זו

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:

זיפרקסה מכילה לקטוז. אם הרופא אמר לך שיש לך אי-סבילות לסוגים מסוימים של סוכר, התייעץ עם הרופא לפני שאתה נוטל את התרופה הזו.

זיפרקסה ולוטב 5/10 מ"ג מכילה אספרטיים 0.6/0.8 מ"ג (בהתאמה) בכל טבליה מסיסה. אספרטיים הוא מקור של פניל אלנין. הוא עלול להזיק למטופל שיש לו פנילקטונוריה, הפרעה גנטית נדירה שבה פניל אלנין מצטבר, כתוצאה מכך שהגוף לא יכול לפנותו כנדרש.

זיפרקסה ולוטב מכילה פרהידרוקסי בנזואט - עלול לגרום לתגובות אלרגיות (ייתכנו תגובות מאוחרות).

3. כיצד תשתמש בתרופה?

• תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא אם אינך בטוח בנוגע למינון ולאופן הטיפול בתרופה

• המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. ייתכן שהרופא יצטרך לשנות את המינון עד למציאת המינון המתאים לך

יש להשתמש בתרופה זו בזמנים קצובים כפי שנקבע על ידי הרופא המטפל

• אם שכחת ליטול את התרופה בזמן הדרוש, קח את התרופה כשתיזכר. אם זה בסמוך למועד נטילת המנה הבאה, דלג על המנה אין ליטול מנה כפולה וקח את המנה בזמן הרגיל. אין ליטול מנה כפולה והיועץ ברופא

• כדי למנוע תופעות לוואי חמורות אין להפסיק נטילת זיפרקסה בפתאומיות. אם עליך להפסיק ליטול זיפרקסה, הרופא ינחה אותך כיצד יש לעשות זאת. אם אתה מפסיק את נטילת התרופה אתה עלול לחוש בחילה, הקאה והזעה.

בדיקות ומעקב:

- יש לעקוב בתחילת ובמשך הטיפול אחר רמות הסוכר בדם, במיוחד אם הנך סובל מסוכרת או מרמות סוכר גבוהות (100-126 mg/dL בצום) וכן אחר רמות השומנים בדם, במיוחד בחולים הסובלים מהפרעות ברמות שומני הדם או מגורמי סיכון לפתח הפרעות אלה.
- עלייה במשקל הינה תופעת לוואי נפוצה בטיפול בזיפרקסה. יש לקחת זאת בחשבון טרם תחילת הטיפול ולבצע בדיקות מעקב שגרתיות אחר המשקל.
- במטופלים עם היסטוריה של רמות נמוכות של תאי דם לבנים, יש לעקוב אחר רמות תאי דם לבנים בחודשים הראשונים לטיפול. יש לשקול הפסקת הטיפול בזיפרקסה בהופעת התסמין הראשון המשמעותי המצביע על ירידה בתאי דם לבנים.

4. תופעות לוואי:

זיפרקסה עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות:

- 4 עלייה ברמות הסוכר בדם (היפרגליקמיה) עלולה להתרחש במטופלים הסובלים מסוכרת ובמטופלים שאינם סובלים מסוכרת. עלייה ברמות הסוכר בדם עלולה לגרום ל:
 - קטואצידוזיס - עלייה ברמות חומצה בדם בעקבות הצטברות קטונים
 - תרדמת (קומה)

במידה והנך אם אתה סובל מסוכרת, על הרופא שלך להנחות אותך באיזו תדירות לבצע בדיקות דם לרמות סוכר בדם בזמן נטילת זיפרקסה

3. עלייה ברמות שומנים (כולסטרול וטריגליצרידים) בדם עלולה להתרחש במטופלים בזיפרקסה על הרופא שלך לבצע בדיקות דם לרמות כולסטרול ושומנים בדם בתחילת הטיפול ובמהלכו גם אם אינך סובל מתסמינים כלשהם
4. עלייה במשקל נפוצה מאוד במטופלים. בחלק מהמטופלים ישנה עלייה קיצונית במשקל לכן על הרופא שלך לשקול אותך במהלך הטיפול בזיפרקסה. בחלק מהמטופלים ישנה עלייה קיצונית במשקל יש להתייעץ עם הרופא בנוגע לשמירה על המשקל כגון תזונה בריאה ופעילות גופנית

7. תופעת לוואי הכוללת אוזינופיליה ותסמינים סיסטמיים (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). תופעה זו עלולה לכלול: פריחה, חום, בלוטות נפוחות ומעורבות של איברים פנימיים נוספים כגון: כבד, כליות, ריאות ולב. תופעה זו עלולה להיות לגרם-לפעמים למוות, לכן יש לספר לרופא מיד אם אתה סובל מאחד מהסימנים הללו

9. ירידה בלחץ הדם בעת שינוי תנוחה הכוללת סימפטומים תסמינים כגון סחרחורת, דופק מהיר או איטי או עלפון. התופעה מתרחשת בעיקר בתחילת נטילת התרופה

12. בעיות בוויסות חום הגוף – אתה עלול לסבול עלייה בחום הגוף לדוגמה כאשאתה מתעמל או נמצא באיזור חם מאוד. חשוב לשתות מים על מנת למנוע התייבשות. יש לפנות מיד לרופא במידה והנך אם אתה נהייה חולה מאוד וסובל מתסמינים של התייבשות

- הזעת יתר או חוסר הזעה
- יובש בפה
- חום מרגיש חם מאוד
- צימאון מוגבר
- אצירת שתן

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות מאוד:

חולשה (חוסר אנרגיה), יובש בפה, עצירות, הפרעות עיכול, ישנוניות, סחרחורת, פציעה מתאונה, נדודי שינה, פרקינסוניזם

תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות:

נוקשות שרירים, ליקויי ראייה (דיבור), נזלת, שיעול, עין עצלה, דלקת הלוע, נמנום, בריחת שתן, זיהום בדרכי השתן, עלייה ברמות פרולקטין, עלייה ברמות של אלקאלין פוספטאז בדם, הפרשת חלב מהשד, גדילה של השד בגברים, פגיעה בזיכרון, נמלול, מצב רוח מרומם (אופוריה), קוצר נשימה, עור יבש, אקנה, פגיעה בראייה, כאבי מחזור ודלקת בנרתיק בנשים, צואה קשה או מתן צואה לעיתים רחוקות

תופעות לוואי המופיעות לעיתים רחוקות:



נשירת שיער, יובש בעיניים, שינויים במיקוד הראייה (אקומודיציה), אין אונות, שינויים במחזור החודשי (כגון אל וסת, ירידה/עלייה בדימום הוויסתי, דימום ויסתי כבד), אצירת שתן, תכיפות ודחיפות במתן שתן, נפח שתן גדול,

תופעות לוואי המופיעות לעיתים נדירות:

צמרמורת, חום-אפקט הנגאובר, חסימת מעיים, כבד שומני, אוסטאופורוזיס, תרדמת, בצקת בריאות, התרחבות אישונים, מוות פתאומי.

תופעות לוואי בשכיחות שאינה ידועה:

תגובה אלרגית [כגון: תגובה אנאפילקטית, התנפחות הפנים או הגרון (אנגיודמה), גירוד, פריחה], תרדמת הקשורה לסוכרת, קטואצידוזיס סוכרתי, תופעות לוואי שעלולות להופיע בעת הפסקת טיפול (בחילה, הקאה והזעה), צהבת, דלקת בלבלב ובכבד, פגיעה בכבד, הפרשת רוק מוגברת תסמונת הרגליים העצבניות (Restless legs syndrome).....

קיימים עדכונים נוספים. העלונים המעודכנים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום: אלי לילי ישראל בע"מ, השיזף 4, רעננה טל': 09-9606234

בברכה,

רון שורץ
רוקח ממונה