

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Olanzalux 5 mg filmom obložene tablete
Olanzalux 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Olanzalux 5 mg filmom obložene tablete
1 filmom obložena tableta sadrži 5 mg olanzapina.

Olanzalux 10 mg filmom obložene tablete
1 filmom obložena tableta sadrži 10 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 148,22 mg laktoze.

1 filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 296,44 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Olanzalux 5 mg filmom obložene tablete: bijele, okrugle tablete promjera 8 mm, s urezom na jednoj strani. Tableta se može razlomiti na dvije jednake doze.

Olanzalux 10 mg filmom obložene tablete: bijele, okrugle tablete promjera 10 mm, s urezom na jednoj strani. Tableta se može razlomiti na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Olanzalux je indiciran za liječenje shizofrenije.

U bolesnika koji su pokazali početni odgovor na liječenje, olanzapin je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom nastavka kontinuirane terapije.

Olanzalux je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda.

Olanzapin je indiciran za sprječavanje relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem u kojih je liječenje maničnih epizoda olanzapinom bilo djelotvorno (vidjeti dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija: Preporučena početna doza olanzapina iznosi 10 mg/dan.

Manična epizoda: Početna doza iznosi 15 mg olanzapina jedanput na dan kao monoterapija ili 10 mg na dan u kombiniranom liječenju (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje recidiva bipolarnog poremećaja: Preporučena početna doza iznosi 10 mg/dan. Bolesnici koji su uzimali olanzapin za liječenje manične epizode, terapiju za sprječavanje relapsa nastavljaju istom dozom. Ako se pojavi nova manična, mješovita ili depresivna epizoda, treba nastaviti liječenje olanzapinom (uz prilagođavanje doze prema potrebi) te, ovisno o kliničkoj slici, dodatno liječiti prateće simptome poremećaja raspoloženja.

Tijekom liječenja shizofrenije, manične epizode i pri sprječavanju relapsa bipolarnog poremećaja, dnevnu dozu treba prilagoditi kliničkom stanju pojedinog bolesnika unutar raspona od 5 do 20 mg na dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze preporučuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i ne smije se provoditi u razmacima manjim od 24 sata. Pri prekidu liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Starije osobe

Manja početna doza (5 mg/dan) nije uvijek indicirana, ali je treba razmotriti u osoba u dobi od 65 ili više godina, kada je to opravdano kliničkim razlozima (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega i/ili jetre

U takvih bolesnika treba razmotriti primjenu manje početne doze (5 mg). U slučajevima umjerene insuficijencije jetre (ciroza, Child-Pugh stupanj A ili B), početna doza treba biti 5 mg, a pri povećavanju doze potreban je oprez.

Pušači

Početna doza i raspon doze ne moraju se rutinski mijenjati za nepušače u odnosu na pušače. Pušenje može inducirati metabolizam olanzapina. Preporučuje se klinički nadzor, a po potrebi se može razmotriti i povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.5).

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Ako je u tih bolesnika indicirano povećanje doze, ono se mora provoditi pažljivo.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primjena olanzapina u djece i adolescenata mladih od 18 godina se ne preporučuje zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima u adolescenata prijavljen je veći porast tjelesne težine te veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima kod odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Olanzapin se može uzimati neovisno o jelu jer hrana ne utječe na njegovu apsorpciju.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Bolesnici s poznatim rizikom za glaukom uskog kuta.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom liječenja antipsihoticima, za poboljšanje kliničkog stanja bolesnika potrebno je nekoliko dana do nekoliko tjedana. Za to vrijeme bolesnike treba pažljivo nadzirati.

Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika sa psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja 6-12 tjedana) u starijih bolesnika (srednja dob 78 godina) sa psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrtnosti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali placebo (3,5 %, odnosno 1,5 %). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja dnevna doza od 4,4 mg) ni trajanjem liječenja. Čimbenici rizika koji mogu pogodovati povećanju mortaliteta u ovoj populaciji bolesnika uključuju dob > 65 godina, disfagiju, sedaciju, malnutriciju i dehidraciju, plućne bolesti (npr. pneumonija, sa ili bez aspiracije), ili istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrtnosti je bila veća u bolesnika koji su liječeni olanzapinom nego u bolesnika koji su uzimali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima, prijavljeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, npr. moždani udar, tranzitorna ishemična ataka), uključujući smrtne ishode. Opažen je trostruki porast CV štetnih događaja u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali placebo (1,3 %, odnosno 0,4 %). Svi olanzapinom i placebom liječeni bolesnici, a u kojih se pojavio cerebrovaskularni događaj, od ranije su imali čimbenike rizika. Dob > 75 godina i demencija vaskularnog/mješovitog tipa su identificirani kao čimbenici rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. U tim ispitivanjima nije ustanovljena djelotvornost olanzapina.

Parkinsonova bolest

Olanzapin se ne preporučuje za liječenje psihoza povezanih s primjenom dopaminskih agonista u bolesnika s Parkinsonovom bolesti. U kliničkim ispitivanjima su pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljivani vrlo često te češće nego uz placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičnih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najmanjoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su morali uzimati isti antiparkinsonik u istoj dozi tijekom cijelog ispitivanja. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan te je potom titrirana do najviše 15 mg/dan prema procjeni ispitivača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno po život opasno stanje povezano s primjenom antipsihotika. Zabilježeni su rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te znakovi autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu uključivati porast kreatinin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili bolesnik dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti liječenje svim antipsihoticima, uključujući olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes

Manje često je zabilježena hiperglikemija i/ili razvoj, odnosno pogoršanje dijabetesa, ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući pojedine smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). U pojedinim slučajevima je prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine, što može biti predisponirajući čimbenik. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, npr.

redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja i jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzalux, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike sa šećernom bolešću ili s čimbenicima rizika za razvoj šećerne bolesti treba redovito nadzirati zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Tjelesnu težinu treba redovito pratiti, npr. na početku liječenja, 4, 8 i 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom i zatim svaka 3 mjeseca.

Promjene vrijednosti lipida

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod bolesnika liječenih olanzapinom uočene su neželjene promjene vrijednosti lipida (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba primjereno liječiti, osobito u bolesnika s dislipidemijom i bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzalux, treba redovito pratiti razine lipida u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika, npr. na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom i zatim svakih 5 godina.

Antikolinergičko djelovanje

Dok olanzapin pokazuje antikolinergičko djelovanje *in vitro*, iskustva iz kliničkih ispitivanja su pokazala nisku incidenciju povezanih događaja. Međutim, s obzirom na ograničeno kliničko iskustvo s olanzapinom u bolesnika s popratnim bolestima, savjetuje se oprez kod propisivanja lijeka bolesnicima s hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i povezanim stanjima.

Funkcija jetre

Često je primijećen prolazni, asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza, ALT i AST, osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povećanim vrijednostima ALT i/ili AST, bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s već postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre i u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u bolesnika s dijagnozom hepatitisa (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre).

Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila nastalih zbog bilo kojeg razloga, u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresije/toksičnosti koštane srži uzrokovane lijekovima, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom, te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljena prilikom istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje prijavljeni su rijetko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) prilikom naglog prekida uzimanja olanzapina.

QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajno produljenje QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [ms] u bilo koje vrijeme tijekom liječenja u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF < 500 ms) javljalo se manje često (0,1 % do 1 %) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardiološkim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, oprez je potreban kada se olanzapin propisuje s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

Tromboembolija

Vremenska povezanost liječenja olanzapinom i venske tromboembolije (VTE) prijavljena je manje često ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$). Uzročna povezanost između pojave venske tromboembolije i liječenja olanzapinom nije ustanovljena. Međutim, kako bolesnici sa shizofrenijom često imaju stečene čimbenike rizika za vensku

tromboemboliju, treba identificirati sve potencijalne čimbenike rizika za VTE, npr. imobilizacija bolesnika, te poduzeti preventivne mjere.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Imajući u vidu primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez kod njegove primjene u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav i u kombinaciji s alkoholom. Budući da olanzapin *in vitro* djeluje kao dopaminski antagonist, može imati antagonističko djelovanje na direktne i indirektne agoniste dopamina.

Napadaji

Olanzapin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anamnezom napadaja ili bolesnika s faktorima koji mogu sniziti konvulzivni prag. Pojava napadaja je manje često prijavljena u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini tih slučajeva prijavljene su konvulzije u anamnezi ili faktori rizika za njihovu pojavu.

Tardivna diskinezija

U usporednim ispitivanjima u trajanju do jedne godine, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno manjom incidencijom diskinezije nastale uslijed liječenja. Međutim, rizik za tardivnu diskineziju se povećava pri dugotrajnoj izloženosti i zbog toga, ako se u bolesnika liječenih olanzapinom pojave znakovi ili simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti smanjenje doze ili prestanak uzimanja lijeka. Ovi simptomi se mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida liječenja.

Posturalna hipotenzija

U kliničkim ispitivanjima olanzapina posturalna hipotenzija nije bila često uočena u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt

U izvješćima iz razdoblja nakon stavljanja olanzapina u promet, prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika koji su uzimali olanzapin. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju, rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je približno dvostruko veći od rizika u bolesnika koji nisu koristili antipsihotike. U tom ispitivanju je rizik povezan s olanzapinom bio usporediv s rizikom povezanim s atipičnim antipsihoticima uključenima u zbirnu analizu.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja u bolesnika u dobi 13-17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući porast tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara i porast razine prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Laktoza

Olanzalux filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija su provedena samo kod odraslih.

Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

Budući da se olanzapin metabolizira putem CYP1A2, tvari koje mogu specifično inducirati ili inhibirati taj izoenzim mogu utjecati na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina mogu inducirati pušenje i karbamazepin, što može dovesti do smanjenja koncentracije olanzapina. Opažen je samo blagi do umjereni porast klirensa olanzapina. Kliničke

posljedice su vjerojatno ograničene, međutim, preporučuje se kliničko praćenje te se može razmotriti povećanje doze olanzapina prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

Inhibicija CYP1A2

Dokazano je da fluvoksamin, specifični inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Nakon primjene fluvoksamina srednja vrijednost porasta vršne koncentracije (C_{max}) olanzapina iznosila je 54 % u žena nepušača i 77 % u muškaraca pušača. Prosječni porast površine ispod krivulje (AUC) olanzapina bilo je 52 % u žena nepušača, odnosno 108 % u muškaraca pušača. Treba razmotriti primjenu manje početne doze olanzapina u bolesnika koji uzimaju fluvoksamin ili bilo koji drugi inhibitor CYP1A2, poput ciprofloksacina. Ako se započinje liječenje inhibitorom CYP1A2, treba razmotriti smanjenje doze olanzapina.

Smanjena bioraspoloživost

Aktivni ugljen smanjuje bioraspoloživost oralnog olanzapina za 50 do 60 % i trebalo bi ga uzimati najmanje 2 sata prije ili nakon olanzapina.

Kod primjene fluoksetina (inhibitor CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina nije utvrđen značajan utjecaj na farmakokinetiku olanzapina.

Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može djelovati antagonistički na učinke direktnih i indirektnih agonista dopamina.

In vitro, olanzapin ne inhibira glavne CYP450 izoenzime (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zbog toga se ne očekuju značajnije interakcije, kao što je potvrđeno ispitivanjima *in vivo* u kojima nije opažena inhibicija metabolizma sljedećih djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (metaboliziraju se uglavnom putem CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Nije bilo interakcija pri istodobnoj primjeni olanzapina s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razine valproata u plazmi nije zahtijevalo prilagođavanje doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez kod bolesnika koji konzumiraju alkohol ili uzimaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

QTc interval

Potreban je oprez ako se olanzapin primjenjuje istodobno s lijekovima za koje se zna da produžuju QTc interval (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnicama treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom zatrudne ili planiraju trudnoću. Međutim, zbog ograničenog iskustva s primjenom u ljudi, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće izložena je riziku od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja koji se nakon poroda mogu razlikovati u težini i trajanju. Postoje izvješća o agitaciji, hipertoniji,

hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu ili poremećaju hranjenja. Zbog toga se novorođenčad mora pažljivo pratiti.

Dojenje

U ispitivanju provedenom u zdravih dojilja, utvrđeno je da se olanzapin izlučuje u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti novorođenčeta (mg/kg) u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 1,8% majčine doze olanzapina (mg/kg). Bolesnicama treba savjetovati da ne doje ako uzimaju olanzapin.

Plodnost

Nisu poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za nekliničke podatke).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da olanzapin može uzrokovati somnolenciju i omaglicu, bolesnici moraju biti oprezni pri upravljanju strojevima, uključujući motorna vozila.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Najčešće prijavljene nuspojave (uočene kod ≥ 1 % bolesnika) povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, porast tjelesne težine, eozinofilija, povišene razine prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glukozurija, povećani apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza (vidjeti dio 4.4), osip, astenija, umor, pireksija, artralgiya, porast razine alkalne fosfataze, visoka razina gama glutamiltransferaze, visoka razina mokraćne kiseline, visoka razina kreatin fosfokinaze i edem.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica navodi nuspojave i laboratorijske pretrage uočene iz spontanijh prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. U tablici su nuspojave razvrstane prema učestalosti koja je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
	eozinofilija, leukopenija ¹⁰ , neutropenija ¹⁰		trombocitopenija ¹¹	
Poremećaji imunološkog sustava				
		preosjetljivost ¹¹		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
porast tjelesne težine ¹	povišene razine kolesterola ^{2,3} , povišene razine glukoze ⁴ , povišene razine triglicerida ^{2,5} , glukozurija, pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa, ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući pojedine slučajeve sa smrtnim ishodom	hipotermija ¹²	

		(vidjeti dio 4.4) ¹¹		
Poremećaji živčanog sustava				
somnolencija	omaglica, akatizija ⁶ , parkinsonizam ⁶ , diskinezija ⁶	napadaji, u većini slučajeva su bili i u anamnezi ili su prijavljeni čimbenici rizika za njihovu pojavu ¹¹ distonija (uključujući okulogiraciju) ¹¹ tardivna diskinezija ¹¹ amnezija ⁹ dizartrija mucanje ¹¹ sindrom nemirnih nogu ¹¹	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) ¹² simptomi ustezanja ^{7,12}	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
		epistaksa ⁹		
Srčani poremećaji				
		bradikardija, produljenje QT _c intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) ¹¹	
Krvožilni poremećaji				
ortostatska hipotenzija ¹⁰		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji probavnog sustava				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci, uključujući konstipaciju i suhoću usta	abdominalna distenzija ⁹ hipersekrecija sline ¹¹	pankreatitis ¹¹	
Poremećaji jetre i žuči				
	prolazni, asimptomatski porast razine jetrenih aminotransferaza (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	osip	fotosenzibilna reakcija alopecija		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with</i>

				<i>Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
	artralgija ⁹		rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
		inkontinencija urina retencija urina otežano mokrenje ¹¹		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				
				neonatalni sindrom ustežanja (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
	erektilna disfunkcija u muškaraca, smanjeni libido u muškaraca i žena	amenoreja povećanje dojki galaktoreja u žena ginekomastija/ povećanje dojki u muškaraca	prijapizam ¹²	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	astenija umor edem pireksija ¹⁰			
Pretrage				
povišena razina prolaktina u plazmi ⁸	povišena alkalna fosfataza ¹⁰ visoka kreatin fosfokinaza ¹¹ visoka gama glutamiltransferaza ¹⁰ visoka razina mokraćne kiseline ¹⁰	povišen ukupni bilirubin		

¹Klinički značajan porast tjelesne težine opažen je u svim početnim kategorijama indeksa tjelesne mase (BMI). Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 47 dana), porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od početnih vrijednosti tjelesne težine bio je vrlo čest (22,2%), dok je porast $\geq 15\%$ bio čest (4,2%), a $\geq 25\%$ manje čest (0,8%). Kod dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana), vrlo čest je bio porast tjelesne težine $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ od početnih vrijednosti tjelesne težine (64,4 %, 31,7 %, odnosno 12,3 %).

²Prosječni porast vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bio je veći u bolesnika bez dokazanog poremećaja regulacije lipida na početku liječenja.

³Opaženo za normalne razine natašte na početku liječenja ($< 5,17$ mmol/l) koje su se povećale na visoke razine ($\geq 6,2$ mmol/l). Promjene ukupnih razina kolesterola natašte od graničnih na početku liječenja ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) do visokih ($\geq 6,2$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁴Opaženo za normalne razine natašte na početku liječenja ($< 5,56$ mmol/l) koje su porasle na visoke razine (≥ 7 mmol/l). Promjene razine glukoze natašte od graničnih na početku liječenja ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) do visokih (≥ 7 mmol/l) bile su vrlo česte.

⁵Opazeno za normalne razine natašte na početku liječenja (< 1,69 mmol/l) koje su se povećale do visokih ($\geq 2,26$ mmol/l). Promjene razine triglicerida natašte od graničnih na početku liječenja ($\geq 1,69$ mmol/l - < 2,26 mmol/l) do visokih ($\geq 2,26$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁶U kliničkim ispitivanjima, incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali se statistički nije značajno razlikovala od placeba. Olanzapinom liječeni bolesnici su imali manju incidenciju parkinsonizma, akatizije i distonije u usporedbi s bolesnicima koji su primali titrirane doze haloperidola. U nedostatku detaljnih informacija o prethodno postojećim individualnim akutnim i tardivnim ekstrapiramidnim motoričkim poremećajima, za sada se ne može zaključiti da olanzapin dovodi do manje učestalosti tardivne diskinezije i/ili drugih tardivnih ekstrapiramidnih sindroma.

⁷Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su kod naglog prekida primjene olanzapina.

⁸U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana, koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnog raspona u približno 30 % olanzapinom liječenih bolesnika s normalnim vrijednostima prolaktina na početku liječenja. U većine tih bolesnika, ti su porasti bili općenito blagi i ostali su ispod dvostrukog povećanja vrijednosti gornje granice normalnog raspona.

⁹Nuspojava je identificirana iz baze kliničkih ispitivanja.

¹⁰Procijenjeno na temelju izmjerenih vrijednosti iz baze kliničkih ispitivanja.

¹¹Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet s učestalošću koja je određena pomoću baze kliničkih ispitivanja.

¹²Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet s učestalošću koja je određena na gornjoj granici 95 %-tnog intervala pouzdanosti pomoću baze kliničkih ispitivanja.

Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta razine glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida se povećao tijekom vremena. U odraslih bolesnika koji su liječeni 9-12 mjeseci, stopa porasta srednje vrijednosti glukoze u krvi se smanjila nakon približno 6 mjeseci.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim ispitivanjima kod starijih bolesnika s demencijom, liječenje olanzapinom je bilo povezano s većom incidencijom smrtnih ishoda i cerebrovaskularnih nuspojava u usporedbi s placebom (vidjeti dio 4.4). Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su poremećaji hoda i padovi. Pneumonija, povišena tjelesna temperatura, letargija, eritem, vidne halucinacije i inkontinencija urina su često opaženi.

U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću u kojih je nastala lijekom inducirana (agonisti dopamina) psihoza vrlo često je prijavljeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija, i to češće nego uz placebo.

U jednom kliničkom ispitivanju u bolesnika s bipolarnom manijom, kombinirana terapija valproatom i olanzapinom je rezultirala incidencijom neutropenije od 4,1 %; visoka razina valproata u plazmi je mogla biti potencijalni kontributivni faktor. Primjena olanzapina s litijem ili valproatom je rezultirala češćom pojavom (≥ 10 %) tremora, suhoće usta, povećanja apetita i porasta tjelesne težine. Često je prijavljen i poremećaj govora. Tijekom liječenja olanzapinom u kombinaciji s litijem ili divalproeksom, opažen je porast tjelesne težine ≥ 7 % od početne vrijednosti u 17,4 % bolesnika za vrijeme akutnog liječenja (do 6

tjedana). Dugotrajno liječenje olanzapinom (do 12 mjeseci) radi prevencije relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem bilo je povezano s porastom tjelesne težine od $\geq 7\%$ od početne vrijednosti u 39,9 % bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja dizajnirana za usporedbu adolescenata s odraslima, podaci iz ispitivanja s adolescentima su uspoređivani s podacima iz ispitivanja s odraslima.

Sljedeća tablica navodi nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) nego u odraslih bolesnika ili nuspojave koje su opažene samo tijekom kratkotrajnih kliničkih ispitivanja u adolescentnih bolesnika. Izgleda kako se klinički značajan porast tjelesne težine ($\geq 7\%$) češće javlja u adolescentnoj populaciji nego u odraslih pri usporedivoj izloženosti lijeku. Razina porasta tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajan porast tjelesne težine bili su veći kod dugotrajnog (najmanje 24 tjedna) nego kod kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. U tablici su nuspojave razvrstane prema učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Vrlo često:</i> porast tjelesne težine ¹³ , povišene razine triglicerida ¹⁴ , povećani apetit <i>Često:</i> povišene razine kolesterola ¹⁵
Poremećaji živčanog sustava <i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju)
Poremećaji probavnog sustava <i>Često:</i> suha usta
Poremećaji jetre i žuči <i>Vrlo često:</i> povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4)
Pretrage <i>Vrlo često:</i> sniženi ukupni bilirubin, povećan GGT, povišene razine prolaktina u plazmi ¹⁶

¹³Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 22 dana), porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne vrijednosti tjelesne težine (kg) bio je vrlo čest (40,6 %), $\geq 15\%$ od početne vrijednosti tjelesne težine čest (7,1 %), i $\geq 25\%$ čest (2,5 %). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4 % bolesnika tjelesna težina se povećala $\geq 7\%$, u 55,3 % bolesnika $\geq 15\%$ i u 29,1 % bolesnika $\geq 25\%$ od njihove početne vrijednosti tjelesne težine.

¹⁴Opazeno za normalne razine triglicerida natašte na početku liječenja ($< 1,016$ mmol/l) koje su porasle do visokih ($\geq 1,467$ mmol/l) i promjene razine triglicerida natašte od graničnih na početku liječenja ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) do visokih ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Promjene razine ukupnog kolesterola natašte od normalnih vrijednosti na početku liječenja ($< 4,39$ mmol/l) do visokih ($\geq 5,17$ mmol/l) su često opažene. Promjene razine ukupnog kolesterola natašte od graničnih na početku liječenja ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) do visokih ($\geq 5,17$ mmol/l) bile su vrlo česte.

¹⁶Povišene razine prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4 % adolescentnih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9. Preoziranje

Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi preoziranja (incidencija > 10 %) uključuju tahikardiju, agitiranost/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidne simptome i smanjenu razinu svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posljedice preoziranja uključuju delirij, konvulzije, komu, mogući neuroleptički maligni sindrom, respiratornu depresiju, aspiraciju, hipertenziju ili hipotenziju, srčane aritmije (< 2 % slučajeva preoziranja) i kardiopulmonalni arrest. Prijavljeni su smrtni ishodi zbog akutnog preoziranja već kod male doze od 450 mg, međutim, opisano je i preživljavanje nakon akutnog preoziranja s približno 2 g olanzapina oralno.

Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Za liječenje preoziranja mogu biti indicirani standardni postupci (tj. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Istodobna primjena aktivnog ugljena smanjuje oralnu bioraspoloživost olanzapina za 50 do 60 %.

Simptomatsko liječenje i praćenje funkcija vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potporu respiratorne funkcije. Ne primjenjivati adrenalin, dopamin ili druge simpatomimetičke lijekove s beta-agonističkim djelovanjem jer beta stimulacija može pogoršati hipotenziju. Potrebno je pratiti kardiovaskularnu funkciju zbog moguće pojave aritmija. Strogi liječnički nadzor i praćenje trebaju se nastaviti sve do oporavka bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05AH03

Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja koji pokazuje farmakološki profil širokog spektra preko brojnih receptorskih sustava.

U nekliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ($K_i < 100$ nM) serotonina $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$ i $5HT_6$; dopamina D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; kolinergičke muskarinske receptore M_1 - M_5 ; alfa₁-adrenergičke i histaminske H_1 -receptore. Bihevioralna ispitivanja olanzapina na životinjama pokazala su antagonizam prema serotoninskim ($5HT$), dopaminskim i kolinergičkim receptorima, u skladu s profilom vezanja za receptore. Olanzapin je pokazao veći *in vitro* afinitet za serotoninske $5HT_2$ receptore nego za dopaminske D_2 receptore i veću $5HT_2$ nego D_2 aktivnost u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje okidanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, dok ima slabi učinak na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje, pri dozama manjim od onih koje dovode do katalapsije, učinka koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u „anksiolitičkom“ testu.

U ispitivanju jednokratne oralne doze (10 mg) pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET) u zdravih dobrovoljaca, olanzapin je zauzeo više $5HT_{2A}$ nego dopaminskih D_2 receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom je pokazalo da su bolesnici koji su reagirali na olanzapin imali manje zauzetih strijatalnih D_2 receptora nego bolesnici koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, ali su bili usporedivi s bolesnicima koji su reagirali na klopazin.

Klinička djelotvornost

U oba ispitivanja kontrolirana placebom te u dva od tri usporedna ispitivanja kontrolirana nekim drugim lijekom provedena u više od 2900 bolesnika sa shizofrenijom koji su imali pozitivne i negativne simptome, primjena olanzapina je uzrokovala statistički značajno poboljšanje negativnih i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slijepom komparativnom ispitivanju liječenja shizofrenije te shizoafektivnih i srodnih poremećaja bio je uključen 1481 bolesnik s popratnim simptomima depresije različitog stupnja (srednja početna vrijednost od 16,6 prema Montgomery - Asberg ljestvici depresije), prospektivna sekundarna analiza vrijednosti promjene raspoloženja od početne do krajnje vrijednosti pokazala je statistički značajno poboljšanje ($p = 0,001$) u bolesnika liječenih olanzapinom (-6,0) u usporedbi sa skupinom liječenom haloperidolom (-3,1).

U bolesnika s manijom ili mješovitim epizodama bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao superiornu djelotvornost u usporedbi s placebom i divalproksom (valproat seminatrij) u smanjenju simptoma manije tijekom 3 tjedna. Olanzapin je pokazao i usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol, u smislu udjela bolesnika u simptomatskoj remisiji manije i depresije u 6. i 12. tjednu. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija s litijem ili valproatom) rezultirala je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju uz olanzapin, a potom randomiziranih u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom s obzirom na primarni ishod – relaps bipolarnog poremećaja. Olanzapin je pokazao i statistički značajnu prednost u odnosu na placebo u sprječavanju relapsa manije ili relapsa depresije.

U drugom 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa epizode manije, bolesnici koji su postigli remisiju uz kombinaciju olanzapina i litija, a potom su randomizirani u skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju s obzirom na primarni ishod – relaps bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %; $P = 0,055$).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnom ili mješovitom epizodom stabiliziranih olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna primjena olanzapina s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna monoterapiji litijem ili valproatom u odgađanju relapsa bipolarnog poremećaja, definirano prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja u shizofreniji (6 tjedana) i u maniji povezanoj s bipolarnim poremećajem tipa I (3 tjedna), a koja su uključivala manje od 200 adolescenata. Olanzapin je primjenjivan u fleksibilnoj dozi, na početku 2,5 mg/dan i postupno je povećavana do 20 mg/dan. Tijekom liječenja olanzapinom adolescenti su dobili značajno više na tjelesnoj težini u usporedbi s odraslima. Veličina promjene vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bila je veća u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nema podataka iz kontroliranih ispitivanja o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene i postiže vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspodjeljivost peroralno primijenjenog lijeka u odnosu na intravensku primjenu nije ustanovljena.

Distribucija

Vežanje olanzapina na proteine u plazmi iznosilo je oko 93 % pri rasponu koncentracija od približno 7 do približno 1000 ng/ml. Olanzapin se veže prvenstveno na albumin i α_1 -kiselinski glikoprotein.

Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri putem konjugacije i oksidacije. Glavni cirkulirajući metabolit je 10-N-glukuronid, koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose stvaranju N-dezmetil i 2-hidroksimetil metabolita; oba su pokazala značajno manju *in vivo* farmakološku aktivnost od olanzapina u ispitivanjima na životinjama. Glavnina farmakološke aktivnosti potječe od samog olanzapina.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene, prosječno poluvrijeme eliminacije olanzapina u zdravih ispitanika varira ovisno o dobi i spolu.

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i stariji) prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produženo u odnosu na mlađe ispitanike (51,8 nasuprot 33,8 h), a klirens je bio smanjen (17,5 nasuprot 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost opažena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe ispitanike. U 44 bolesnika sa shizofrenijom, starijih od 65 godina, doze od 5 do 20 mg/dan nisu bile povezane s nikakvim posebnim profilom nuspojava.

U žena je, u odnosu na muškarce, prosječno poluvrijeme eliminacije nešto duže (36,7 nasuprot 32,3 h), a klirens smanjen (18,9 nasuprot 27,3 l/h). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je pokazao usporediv profil sigurnosti u žena (n = 467) kao i u muškaraca (n = 869).

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min), u odnosu na zdrave ispitanike, nije bilo značajne razlike u prosječnom poluvremenu eliminacije (37,7 nasuprot 32,4 h) ili klirensu (21,2 nasuprot 25,0 l/h). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se približno 57 % radioizotopom označenog olanzapina pojavljuje u urinu, uglavnom u obliku metabolita.

Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

Pušenje

U ispitanika nepušača, u usporedbi s pušačima (muškarci i žene), prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produženo (38,6 nasuprot 30,4 h), a klirens smanjen (18,6 nasuprot 27,7 l/h).

Klirens olanzapina iz plazme je bio manji u starijih nego mladih ispitanika, u žena nego u muškaraca i u nepušača u odnosu na pušače. Međutim, veličina utjecaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvrijeme olanzapina je mala u usporedbi s ukupnom varijabilnošću među pojedincima.

U ispitivanju bijelaca, Japanaca i Kineza nije bilo razlika u farmakokinetičkim parametrima između ove tri populacije.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (u dobi od 13 do 17 godina): farmakokinetika olanzapina je slična između adolescenata i odraslih. U kliničkim ispitivanjima, prosječna izloženost olanzapinu bila je približno 27 % viša u adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih uključuju nižu prosječnu tjelesnu težinu te manji broj pušača među adolescentima. Takvi faktori mogu doprinijeti većoj prosječnoj izloženosti opaženoj u adolescenata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (toksičnost pojedinačne doze)

Znakovi toksičnosti nakon peroralne primjene kod glodavaca bili su karakteristični za jake neuroleptičke spojeve: hipoaktivnost, koma, tremor, kloničke konvulzije, salivacija i smanjenje prirasta tjelesne težine. Medijan letalnih doza iznosio je približno 210 mg/kg (miševi) i 175 mg/kg (štakori). Psi su podnosili pojedinačne peroralne doze do 100 mg/kg, bez smrtnih ishoda. Klinički znakovi su uključivali sedaciju, ataksiju, tremor, tahikardiju, otežano disanje, miozu i anoreksiju. Primjena pojedinačnih peroralnih doza do 100 mg/kg kod majmuna je rezultirala prostracijom, a većih doza do polusvjesnog stanja.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima na miševima u trajanju do 3 mjeseca, a na štakorima i psima do jedne godine, glavni učinci su bili depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se tolerancija. Parametri rasta su bili smanjeni pri visokim dozama. Reverzibilni učinci povezani s porastom prolaktina u štakora su uključivali smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene vaginalnog epitela i mliječnih žlijezda.

Hematološka toksičnost

Učinci na hematološke parametre su opaženi kod svake vrste, uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi kod miševa i nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita kod štakora; međutim, nisu dokazani citotoksični učinci na koštanoj srži. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvila se kod malog broja pasa koji su dobivali 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] 12 do 15 puta veća od izloženosti čovjeka pri primjeni doze od 12 mg). Kod pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matične i proliferirajuće stanice u koštanoj srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na cikluse estrusa kod štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta više od maksimalne doze za čovjeka), a na reproduktivne parametre utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta više od maksimalne doze za čovjeka). Kod mladunčadi štakora koji su dobivali olanzapin opaženi su zastoji fetalnog razvoja i prolazno smanjenje aktivnosti.

Mutagenost

Olanzapin nije bio mutagen ni klastogen u punom rasponu standardnih testova koji su uključivali testove mutacije bakterija te *in vitro* i *in vivo* testove na sisavcima.

Kancerogenost

Na temelju rezultata ispitivanja na miševima i štakorima, zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
hidroksipropilceluloza
krospovidon
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

polivinilni alkohol
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 filmom obloženih tableta u blisteru (Al), u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o, Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Olanzalux 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-201530791
Olanzalux 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-416101227

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. listopad 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. veljače 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.07.2020.