

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Olanzapin PharmaS 5 mg raspadljive tablete za usta
Olanzapin PharmaS 10 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg ili 10 mg olanzapina

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna raspadljiva tableta za usta od 5 mg sadrži 1,2 mg aspartama.

Jedna raspadljiva tableta za usta od 10 mg sadrži 2,4 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta

Žute, okrugle neobložene tablete, ravne površine i kosih rubova, promjera približno 6,4 mm (5 mg doza) odnosno približno 8,0 mm (10 mg doza), s urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom „5“ ili „10“ na drugoj strani.

Pomoću razdjelnog ureza tableta se može prelomiti na dva jednaka dijela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

Učinkovit je u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom nastavka kontinuiranog liječenja u bolesnika koji su pokazali početni odgovor na liječenje.

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran u prevenciji recidiva bipolarnog poremećaja u bolesnika u kojih se pokazao djelotvornim u liječenju maničnih epizoda (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija

Preporučena početna doza olanzapina je 10 mg jednom dnevno.

Epizode manije

Početna doza je 15 mg na dan jednom dnevno kao monoterapija ili 10 mg jednom dnevno u kombinaciji s drugim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Prevenција recidiva bipolarnog poremećaja

Preporučena početna doza olanzapina je 10 mg/dan.

U bolesnika koji su uzimali olanzapin za liječenje manične epizode, terapiju za prevenciju recidiva bipolarnog poremećaja treba nastaviti istom dozom. Ako se pojavi nova manična epizoda, miješani poremećaj ili depresivna epizoda, liječenje olanzapinom treba nastaviti (uz prilagođavanje doze prema potrebi) te, ovisno o kliničkoj slici, zajedno s dodatnom terapijom za liječenje simptoma poremećaja raspoloženja.

Tijekom liječenja shizofrenije i manične epizode te pri prevenciji recidiva bipolarnog poremećaja, dnevna se doza olanzapina može naknadno prilagoditi prema kliničkom stanju bolesnika u rasponu od 5 mg do 20 mg/dan.

Povećanje doze iznad preporučene početne doze, savjetuje se samo nakon dobre kliničke procjene i ne smije se provoditi u intervalima manjim od 24 sata.

Stariji bolesnici

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana. Međutim, treba je razmotriti u bolesnika u dobi ili starijih od 65 godina, u kojih opće kliničko stanje zahtijeva prilagodbu doze (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s poremećajem funkcije jetre i bubrega

Za ove se bolesnike treba razmotriti niža početna doza (5 mg/dan). U slučaju umjerenog poremećaja jetrene funkcije (ciroza jetre, Child-Pugh tip A ili B), liječenje se započinje dozom od 5 mg i može se povećati samo uz oprez.

Pušači

Početna doza te raspon doze se ne mora rutinski mijenjati u nepušača 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)

Kada postoji više čimbenika koji mogu utjecati na usporavanje metabolizma (ženski rod, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti mogućnost smanjenja početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, mora se pažljivo provoditi u ovakvih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena olanzapina u djece i adolescenata ispod 18 godina, zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka. Kratkotrajne studije provedene na adolescentima pokazale su veće povećanje tjelesne mase i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina u adolescenata nego što su pokazale studije provedene na odraslim bolesnicima (vidjeti dio 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Način primjene

Olanzapin se daje neovisno o obrocima jer resorpcija lijeka ne ovisi o hrani.

Pri prekidu terapije treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Olanzapin PharmaS raspadljive tablete za usta se trebaju staviti u usta gdje će ih slina vrlo brzo rastopiti, pa se lako progutaju. Uklanjanje netaknute tablete iz usta je vrlo teško. Kako su raspadljive tablete vrlo lomljive, treba ih odmah iz blistera staviti u usta. Alternativno, tableta se može otopiti u

čaši vode ili u drugom prikladnom piću, poput soka od naranče, soka od jabuke, mlijeka ili kave, neposredno prije primjene.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s poznatim rizikom od glaukoma uskog kuta

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za poboljšanje kliničkog stanja tijekom liječenja antipsihoticima potrebno je nekoliko dana do nekoliko tjedana. U tom periodu treba bolesnike pažljivo nadzirati.

Psihoza i/ ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Olanzapin se ne preporučuje u bolesnika sa psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanih demencijom zbog povećane smrtnosti i povećanog rizika za cerebrovaskularne događaje u toj skupini bolesnika. U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u trajanju 6-12 tjedana, u starijih bolesnika srednje vrijednosti dobi 78 godina, sa psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom, zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrtnog ishoda u skupini bolesnika liječenih olanzapinom u odnosu na placebo skupinu (3,5 % u usporedbi s 1,5%). Veća incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze bila je 4,4 mg) ili dužinom liječenja. Faktori rizika su bili dob iznad 65 godina, smetnje gutanja, sedacija, malnutricija, dehidracija, plućne bolesti (npr. pneumonija s ili bez aspiracije) ili istodobno korištenje benzodiazepina. Međutim, neovisno o ovim faktorima rizika, incidencija smrti bila je veća u olanzapinskoj skupini u usporedbi sa skupinom koja je uzimala placebo.

U istim kliničkim studijama zabilježeni su cerebrovaskularni štetni događaji poput moždanog udara i tranzitorne ishemičke atake (TIA), uključujući i smrtni ishod. Incidencija cerebrovaskularnih štetnih događaja u bolesnika liječenih olanzapinom bila je trostruko veća u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali placebo (1,3 % u usporedbi s 0,4%). Svi bolesnici iz olanzapinske i placebo skupine koji su imali cerebrovaskularni događaj, imali su i druge faktore rizika. Dob veća od 75 godina i vaskularna/miješana demencija identificirani su kao rizični faktori za cerebrovaskularne štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. U navedenim studijama nije utvrđena djelotvornost olanzapina.

Parkinsonova bolest

Upotreba olanzapina u liječenju psihoza nastalih kao posljedica uzimanja dopaminskih agonista u bolesnika s Parkinsonovom bolesti se ne preporučuje. U kliničkim ispitivanjima zabilježena su vrlo često pogoršanja simptoma parkinsonizma i halucinacija te češće nego u bolesnika koji su uzimali placebo (vidjeti poglavlje 4.8). Olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičnih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni s najmanjom učinkovitom dozom antiparkinsonika (agonista dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati cijelo vrijeme trajanja ispitivanja. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan te je titrirana do maksimalne doze od 15 mg dnevno prema prosudbi ispitivača.

Neuroleptički maligni sindrom(NMS)

Neuroleptički maligni sindrom je potencijalno životno ugrožavajuće stanje vezano uz primjenu antipsihotika. Prijavljeni su rijetki slučajevi NMS-a vezani uz uzimanje olanzapina. Kliničke manifestacije ovog sindroma su: hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjeni mentalni status i nestabilnost autonomnog živčanog sustava (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znaci uključuju povišenu razinu kreatin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako bolesnik razvije simptome i znakove koji ukazuju na neuroleptički maligni sindrom ili dobije vrućicu kojoj se ne može pronaći uzrok bez

dodatnih kliničkih manifestacija neuroleptičkog malignog sindroma, liječenje svim antipsihoticima, uključujući olanzapin, treba prekinuti.

Hiperglikemija i dijabetes

Manje su često prijavljeni hiperglikemija i/ili razvoj ili pogoršanje dijabetesa, povremeno udruženi s ketoacidozom ili komom uključujući i nekoliko smrtnih slučajeva (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima je opisano prethodno povećanje tjelesne težine, što može biti predisponirajući faktor. Preporučuje se odgovarajuće praćenje u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika, što uključuje mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja olanzapinom, nakon 12 tjedana, a zatim jednom godišnje. Kod bolesnika liječenih antipsihoticima, uključujući Olanzapin PharmaS, potrebno je redovito pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i pojava slabosti), a bolesnike sa šećernom bolesti ili s rizičnim faktorima za razvoj šećerne bolesti treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanje glikemije. Tjelesnu težinu potrebno je redovito kontrolirati, npr. na početku liječenja olanzapinom, nakon 4, 8 i 12 tjedana, a zatim svaka tri mjeseca.

Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida videne su kod bolesnika liječenih olanzapinom u placebo-kontroliranim kliničkim studijama (vidjeti dio 4.8). Poremećaj lipida treba adekvatno klinički obraditi, posebno kod bolesnika s dislipidemijom ili kod bolesnika s faktorima rizika za nastanak poremećaja lipida. Bolesnicima liječenim antipsihoticima, uključujući Olanzapin PharmaS, potrebno je redovito pratiti lipide u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika i to odmah na početku terapije olanzapinom, nakon 12 tjedana, a nakon toga svakih 5 godina.

Antikolinergička aktivnost

Iako je olanzapin *in vitro* pokazao antikolinergičke učinke, iskustvo tijekom kliničkih ispitivanja otkrilo je nisku incidenciju povezanih događaja. Kako je iskustvo s upotrebom olanzapina u bolesnika s pratećim bolestima nedovoljno, savjetuje se oprez u propisivanju olanzapina bolesnicima s hipertrofijom prostate, paralitičkim ileusom i sličnim stanjima.

Jetrena funkcija

Čest je prolazni asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza, ALT i AST, naročito na početku liječenja. Stoga je potreban oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT i/ili AST, u bolesnika sa znacima i simptomima jetrenog oštećenja, u bolesnika s postojećim stanjima koji mogu ograničiti jetrenu funkciju i u bolesnika koji su liječeni potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Ako za vrijeme liječenja porastu vrijednosti aminotransferaza, potrebno je bolesnika klinički pratiti i eventualno smanjiti dozu lijeka. U bolesnika u kojih je potvrđen hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre) olanzapin treba prekinuti koristiti.

Neutropenija

Potreban je oprez u bolesnika koji iz bilo kojeg razloga imaju mali broj leukocita i/ili neutrofila, u bolesnika koji uzimaju lijekove koji uzrokuju neutropeniju, koji u anamnezi imaju depresiju koštane srži uzrokovanu lijekovima, u bolesnika koji imaju depresiju koštane srži uvjetovanu dodatnim bolestima, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mioproliferativnim bolestima. Neutropenija se često javlja u bolesnika koji uzimaju olanzapin istovremeno s valproatom (vidjeti dio 4.8).

Prekid terapije

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, tjeskoba, mučnina i povraćanje zabilježeni su rijetko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) nakon naglog prekidanja korištenja olanzapina.

QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [ms] bilo kada nakon osnovne vrijednosti u bolesnika s osnovnom vrijednošću QTcF < 500 milisekundi) su bila manje česta (0.1% do 1%) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim srčanim događajima u usporedbi s placebom. No kao i s drugim antipsihoticima,

oprez je potreban prilikom propisivanja olanzapina istodobno s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, posebno u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom produljenog QT-interval, kongestivnim zatajivanjem srca, srčanom hipertrofijom, hipokalijemijom ili hipomagnezijom.

Tromboembolizam

Vremenska povezanost liječenja olanzapinom i venskog tromboembolizma prijavljena je manje često ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$). Uzročna povezanost pojave venskog tromboembolizma i liječenja olanzapinom nije utvrđena. Međutim, kako bolesnici sa shizofrenijom često imaju stečene rizične faktore za venski tromboembolizam, treba ih na vrijeme prepoznati (npr. ako je bolesnik imobiliziran) te poduzeti preventivne mjere.

Opće djelovanje na središnji živčani sustav

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni olanzapina i drugih lijekova koji djeluju centralno kao i pri konzumaciji alkohola. S obzirom da olanzapin *in vitro* pokazuje antagonizam s dopaminom, on može imati antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

Napadaji

Olanzapin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom napadaja ili u onih koji iz nekih razloga imaju snižen prag za napadaje. Napadaji su manje često opisani u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini prijavljenih slučajeva, bolesnici su imali u anamnezi napadaje ili rizične faktore za nastanak napadaja.

Tardivna diskinezija

U usporednim ispitivanjima trajanja od godinu dana ili kraće, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno manjom incidencijom diskinezije koja nastaje prilikom liječenja. Međutim, rizik od tardivne diskinezije se povećava dugotrajnim uzimanjem lijeka, stoga ako se pojave znakovi ili simptomi tardivne diskinezije u bolesnika liječenih olanzapinom, treba razmotriti smanjenje doze ili prestanak primjene lijeka. Ovi se simptomi mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prestanka primjene lijeka.

Posturalna hipotenzija

Tijekom kliničkih ispitivanja olanzapina, nije bila često uočena posturalna hipotenzija u starijih bolesnika. Preporučuje se periodično mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt

U postmarketinškim izvještajima za olanzapin, prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U jednoj retrospektivnoj opservacijskoj kohort studiji, rizik pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom, bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. Rizik za olanzapin je usporediv s rizikom za atipične antipsihotike uključene u analizu podataka u studiji.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Studije kod bolesnika u dobi 13-17 godina pokazale su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene u metaboličkim parametrima i porast razina prolaktina (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

Fenilalanin

Olanzapin PharmaS raspadljive tablete za usta sadržavaju aspartam (E951) koji je izvor fenilalanina. Može štetiti ljudima s fenilketonurijom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Moguće interakcije koje imaju utjecaj na farmakokinetiku olanzapina

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

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati *pušenjem i karbamazepinom* što može dovesti do smanjene koncentracije olanzapina. Primijećen je samo blagi do umjereni porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice vjerojatno su ograničene, ali se preporučuje kliničko praćenje i po potrebi povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.2).

Inhibicija CYP1A2

Fluvoksamin, specifični inhibitor citokroma CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta C_{max} olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosila je 54% u žena nepušača i 77% u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta u AUC olanzapina iznosila je 52% u žena nepušača i 108% u muškaraca pušača. Potrebno je razmotriti primjenu niže početne doze olanzapina u pacijenata koji uzimaju fluvoksamin ili neki drugi inhibitor CYP1A2 kao što je *ciprofloksacin*. Ako se započinje liječenje inhibitorom CYP1A2, potrebno je razmotriti smanjenje doze olanzapina.

Smanjena bioraspoloživost

Aktivni ugljen smanjuje bioraspoloživost oralnog olanzapina za 50 do 60% te ga treba koristiti najmanje 2 sata prije ili poslije olanzapina.

Fluoksetin (inhibitor enzima CYP2D6), jednokratne doze *antacida (aluminij i magnezij) ili cimetidina*, nisu pokazali značajan utjecaj na farmakokinetiku olanzapina.

Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonizirati učinke direktnih i indirektnih dopaminskih agonista.

Olanzapin ne inhibira glavne izoenzime citokroma CYP450 *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zbog toga se ne očekuju značajnije interakcije što je i potvrđeno u ispitivanjima *in vivo*, gdje nije zabilježena inhibicija metabolizma *tricikličkih antidepresiva* (predstavljaju uglavnom CYP2D6 put), *varfarina* (CYP2C9), *teofilina* (CYP1A2) ili *diazepam* (CYP3A4 ili 2C19) pri istodobnoj primjeni olanzapina.

Olanzapin nije pokazao interakciju pri istodobnoj primjeni s *litijem* ili *biperidenom*. Terapijsko praćenje koncentracije *valproata* u plazmi nije pokazalo potrebu prilagodbe doze *valproata* pri istodobnoj primjeni olanzapina.

Opće djelovanje na središnji živčani sustav

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni olanzapina u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili druge lijekove koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava.

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

QTc interval

Potreban je oprez ako se olanzapin koristi s lijekovima koji produžuju QTc interval (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedene adekvatne i dobro kontrolirane studije u trudnica. Bolesnicama treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako ostanu trudne ili planiraju trudnoću tijekom liječenja olanzapinom. Kako je iskustvo s upotrebom olanzapina u trudnoći ograničeno, olanzapin se može koristiti u trudnoći samo ako moguća korist za majku opravdava mogući rizik za plod.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće nakon porođaja imaju rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome

ustežanja, koji se mogu razlikovati u težini i trajanju. Zabilježeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Posljedično, novorođenčad se mora pažljivo pratiti.

Dojenje

Kliničko ispitivanje na zdravim dojiljama pokazalo je da se olanzapin izlučuje u mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti dojenčadi (mg/kg) u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 1,8% majčine doze olanzapina (mg/kg), stoga se ne preporučuje dojenje u žena koje uzimaju olanzapin.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o utjecaju olanzapina na vožnju i upravljanje strojevima. Olanzapin može uzrokovati somnolenciju i omaglicu te se preporuča oprez pri vožnji ili upravljanju strojevima kod pacijenata koji ga uzimaju.

4.8. Nuspojave

Odrasli

Najčešće prijavljene nuspojave (opažene kod ≥ 1 % bolesnika) olanzapina zabilježene u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišene vrijednosti prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glukozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porast transaminaza (vidjeti dio 4.4), osip, astenija, umor, pireksija, artralgiya, edemi te porast alkalne fosfataze, gama glutamiltransferaze, mokraćne kiseline i kreatin fosfokinaze.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze zabilježene tijekom spontanog prijavljivanja i iz kliničkih ispitivanja. U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima koje zahvaćaju i prema učestalosti. Prema učestalosti nuspojave mogu biti: 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 ¹	
Poremećaji imunološkog sustava				
		preosjetljivost ¹¹		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
povećanje tjelesne težine ¹	povišene vrijednosti kolesterola ^{2,3} , povišene vrijednosti glukoze ⁴ , povišene vrijednosti	razvoj ili pogoršanje dijabetesa povremeno s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa	hipotermija ¹²	

	triglicerida ^{2,5} , glukozurija, povećani apetit	smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) ¹¹		
Poremećaji živčanog sustava				
somnolencija	omaglica, akatzija ⁶ , parkinsonizam ⁶ , diskinezija ⁶	napadaji pri čemu su u većini slučajeva prijavljeni napadaji u anamnezi ili rizični čimbenici za razvoj napadaja ¹¹ distonija (uključujući okulogiraciju) ¹¹ tardivna diskinezija ¹¹ amnezija ⁹ dizartrija sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4.) ¹² simptomi ustežanja ^{7,12}	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja				
		epistaksa ⁹		
Srčani poremećaji				
		bradikardija, produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/fibrila cija, 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 antikolinergičk i učinci uključujući konstipaciju i suhouću usta	distenzija abdomena ⁹ hipersekreција sline	pankreatitis ¹¹	
Poremećaji jetre i žuči				
	prolazni asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza (ALT, AST), naročito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4.)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	osip	reakcije		Reakcija na lijek

		fotoosjetljivosti, alopecija		s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
	artralgija ⁹		rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
		urinarna inkontinencija, retencija urina, otežano mokrenje ¹¹		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
	erektilna disfunkcija kod muškaraca, smanjeni libido kod muškaraca i žena	amenoreja, povećanje dojki, galaktoreja kod žena, ginekomastija/pov ećanje dojki kod muškaraca	prijapizam ¹²	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	astenija, umor, edemi, povišena tjelesna temperatura ¹⁰			
Pretrage				
povišena razina prolaktina ⁸	povišena vrijednost alkalne fosfataze ¹⁰ povišena vrijednost kreatin fosfokinaze ¹¹ povišena vrijednost gama glutamilttransferaze ¹ 0	povišen ukupni bilirubin		
	povišena vrijednost mokraćne kiseline ¹⁰			
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				
				neonatalni sindrom ustežanja (vidjeti dio 4.6)

¹ Klinički značajno povećanje tjelesne težine uočeno je u svim kategorijama indeksa tjelesne mase (BMI). Nakon kratkotrajnog liječenja olanzapinom (medijan trajanja 47 dana), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$ u odnosu na početnu zabilježeno je vrlo često (22,2%), povećanje $\geq 15\%$ od početne je zabilježeno često (4,2%), a povećanje \geq od 25% od početne težine zabilježeno je manje često (0,8%). Tijekom dugotrajnog liječenja (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ od početne bilo je vrlo često (64,4%, 31,7%, odnosno 12,3%).

² Prosječni porast vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bio je veći u bolesnika koji nisu imali poremećaj lipida u početku liječenja.

³ Uočeno za početne normalne razine natašte (< 5,17 mmol/l) koje su porasle na visoke razine ($\geq 6,2$ mmol/l). Promjene ukupnog kolesterola natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 5,17$ -< 6,2 mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 6,2$ mmol/l) bile su vrlo česte.

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

⁵ Uočeno za početne normalne razine natašte (< 1,69 mmol/l) koje su porasle na visoke razine ($\geq 2,26$ mmol/l). Promjene u vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 1,69$ -< 2,26 mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 2,26$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁶ Incidencija parkinsonizma i distonije u kliničkim ispitivanjima bila je brojčano veća, ali ne statistički značajna u bolesnika liječenih olanzapinom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Bolesnici liječeni olanzapinom su imali nižu incidenciju parkinsonizma, akatizije i distonije uspoređujući s titriranim dozama haloperidola. S obzirom da nije bilo detaljnih informacija o prethodno prisutnim stanjima akutne i tardivne ekstrapiramidne diskinezije, ne može se zaključiti da olanzapin dovodi do manje učestalosti tardivne diskinezije i/ili ostalih tardivnih ekstrapiramidnih sindroma.

⁷ Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje zabilježeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

⁸ U kliničkim studijama, u trajanju do 12 tjedana, razine prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnih vrijednosti u približno 30 % bolesnika liječenih olanzapinom koji su imali normalne osnovne vrijednosti prolaktina. Kod većine ovih bolesnika povećanje je općenito bilo blago i niže od dvostrukog povećanja gornje granice normalnih vrijednosti.

⁹ Nuspojava je identificirana iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

¹⁰ Procijenjeno na temelju izmjerenih vrijednosti iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

¹¹ Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

¹² Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

Dugotrajna primjena (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon približno 6 mjeseci.

Dodatne informacije o posebnim skupinama bolesnika

U kliničkim ispitivanjima u starijih bolesnika s demencijom, liječenje olanzapinom bilo je povezano s povišenom incidencijom smrti i cerebrovaskularnih nuspojava u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.4). Vrlo česte nuspojave povezane s uzimanjem olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su abnormalni hod i padanje. Pneumonija, povišena tjelesna temperatura, letargija, eritem, vizualne halucinacije i urinarna inkontinencija zabilježeni su često.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika sa psihozom uzrokovanom lijekovima (agonisti dopamina) povezanom s Parkinsonovom bolešću, vrlo često je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija, češće u odnosu na placebo.

U jednom kliničkom ispitivanju u bolesnika s bipolarnom manijom, kombinacija valproata i olanzapina uzrokovala je incidenciju neutropenije u 4,1% ispitanika; potencijalni uzrok može biti i visoka vrijednost valproata u plazmi. Primjena olanzapina istodobno s litijem ili valproatom uzrokovala je povećanu učestalost ($\geq 10\%$) tremora, suhoće usta, povećanog apetita i povećanja tjelesne težine. Poremećaji govora su također bili česti. Za vrijeme liječenja olanzapinom u kombinaciji s litijem i divalproksom, porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne pojavio se u 17,4% bolesnika tijekom akutnog liječenja (do 6 tjedana). Dugotrajna primjena olanzapina (do 12 mjeseci) u prevenciji recidiva bipolarnog poremećaja bila je povezana s povećanjem tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne vrijednosti u 39,9% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu rađene specifične kliničke studije usporedbe odraslih i adolescenata, uspoređeni su dobiveni podaci iz studija jedne i druge skupine.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescenata (13-17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike, kao i nuspojave zabilježene u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima provedenim na adolescentima. Čini se da se klinički značajan porast tjelesne težine ($\geq 7\%$) češće javlja u adolescenata u odnosu na odrasle bolesnike. Porast tjelesne težine i proporcija bolesnika u adolescentnoj dobi s klinički značajnim porastom tjelesne težine su veći tijekom dugotrajnog liječenja (najmanje 24 tjedna) u odnosu na kratkotrajno liječenje.

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim. Prema učestalosti definirane su sljedeće skupine: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

	Vrlo često	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	porast tjelesne težine ¹³ , povećane vrijednosti triglicerida ¹⁴ , povećan apetit	povećane vrijednosti kolesterola ¹⁵
Poremećaji živčanog sustava	sedacija (uključujući hipersomniju, letargiju, izrazitu pospanost)	
Poremećaji probavnog sustava		suhoća usta
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti jetrenih aminotransferaza (ALT/AST, vidjeti dio 4.4)	
Pretrage	sniženje vrijednosti ukupnog bilirubina, povišene vrijednosti GGT i prolaktina u plazmi ¹⁶	

¹³ Nakon kratkotrajne primjene (medijan trajanja 22 dana), porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od tjelesne težine na početku liječenja bio je vrlo čest (40,6%), porast $\geq 15\%$ je zabilježen često (7,1%), a porast $\geq 25\%$ je zabilježen također često (2,5%). Tijekom dugotrajne primjene (najmanje 24 tjedna) u 89,4% bolesnika je zabilježen porast tjelesne težine $\geq 7\%$, u 55,3% je zabilježen porast $\geq 15\%$ i u 29,1% bolesnika je zabilježen porast $\geq 25\%$ tjelesne težine na početku liječenja.

¹⁴ Uočeno za normalne početne razine triglicerida natašte ($< 1,016$ mmol/l) koje su porasle na visoke razine ($\geq 1,467$ mmol/l) i promjene u vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Često su uočene promjene ukupnog kolesterola natašte od normalnih početnih vrijednosti (< 4,39 mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 5,17$ mmol/l). Vrlo česte su bile promjene ukupnih razina kolesterola natašte od graničnih početnih vrijednosti ($\geq 4,39$ -< 5,17 mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Povišena vrijednost prolaktina u plazmi zabilježena je u 47,4% bolesnika adolescenata.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (>10%) uključuju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, razne ekstrapiramidne simptome i smanjenu razinu svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posljedice predoziranja uključuju delirij, konvulzije, komu, mogući neuroleptički maligni sindrom, respiratornu depresiju, aspiraciju, hipertenziju, hipotenziju, srčane aritmije (u < 2% slučajeva predoziranja) i kardiopulmonarni arrest. Smrtni slučajevi zbog akutnog predoziranja opisani su već pri dozi od 450 mg, ali opisano je i preživljenje nakon akutnog predoziranja oralnom dozom od 2 g olanzapina.

Liječenje

Ne postoji specifičan antidot za olanzapin. Ne preporučuje se poticanje povraćanja. Treba poduzeti standardne odgovarajuće suportivne mjere (npr. gastrična lavaža, uporaba aktivnog ugljena). Pokazalo se da primjena aktivnog ugljena smanjuje bioraspoloživost olanzapina za 50 do 60%.

Simptomatsko liječenje i nadzor funkcija vitalnih organa treba započeti ovisno o kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te održavanje respiratorne funkcije. Ne treba koristiti adrenalin, dopamin ni ostala simpatomimetska sredstva s beta-agonističkim djelovanjem, jer stimulacija beta receptora može pogoršati hipotenziju. Potrebno je pratiti kardiovaskularnu funkciju zbog mogućeg razvoja aritmije. Strogi liječnički nadzor i praćenje se mora nastaviti sve do potpunog 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 lijek za stabilizaciju raspoloženja koji pokazuje širok spektar farmakološkog djelovanja zbog utjecaja na velik broj receptora.

U pretkliničkim istraživanjima olanzapin je pokazao velik raspon afiniteta za receptore ($K_i < 100$ nM) serotonina 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinergičke muskarinske receptore M₁-M₅; alfa-1 adrenergičke i histaminske H₁ receptore. Ispitivanja ponašanja na životinjama s

olanzapinom, ukazivala su na antagonizam prema 5 HT, dopaminskim i kolinergičkim receptorima, što je u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je pokazao veći afinitet *in vitro* za serotoninске 5 HT₂ nego za dopaminske D₂ receptore i veću 5-HT₂ od D₂ aktivnosti *in vivo*. Elektrofiziološka istraživanja su pokazala da olanzapin selektivno smanjuje okidanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, dok je imao mali utjecaj na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio kondicionirani odgovor izbjegavanja, test koji je indikativan za antipsihotičku aktivnost lijeka, pri dozama manjim od onih koje dovode do katalepsije, učinka koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika olanzapin povećava odgovor na „anksiolitički“ test.

Istraživanje provedeno pomoću PET-a (pozitronske emisijske tomografije) s jednokratnom oralnom dozom (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca, pokazalo je da je olanzapin zauzeo više 5HT_{2A} nego dopaminskih D₂ receptora. Osim toga, istraživanje jednofotonskom emisijskom tomografijom (SPECT, engl. Single Photon Emission Computed Tomography) je otkrilo da je u bolesnika sa shizofrenijom koji su reagirali na olanzapin bilo zauzeto manje strijatalnih D₂ receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klopazapin.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva od dva placebom kontrolirana istraživanja i u dva od tri usporedna kontrolirana istraživanja u više od 2900 bolesnika sa shizofrenijom koji su imali i pozitivne i negativne simptome, olanzapin je bio statistički značajno povezan s poboljšanjem kako negativnih, tako i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnoj, dvostruko slijepoj, usporednoj kliničkoj studiji shizofrenije i shizoafektivnih i sličnih poremećaja, koja je obuhvaćala 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (srednja početna vrijednost 16.6 po Montgomery-Asberg skali depresije), prospektivna sekundarna analiza vrijednosti promjene raspoloženja od početnog do krajnjeg pokazala je statistički značajno poboljšanje ($p = 0.001$) u korist olanzapina (-6.0) u odnosu na haloperidol (-3.1).

U bolesnika s manijom ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo i valproat seminatrij (divalproeks) u smanjenju simptoma manije tijekom tri tjedna primjene. Olanzapin je također pokazao djelotvornost usporedivu s haloperidolom u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U kliničkom ispitivanju bolesnika liječenih litijem ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, olanzapin u dozi od 10 mg primijenjen zajedno s litijem ili valproatom, postigao je bolji terapijski učinak nego kada se litij ili valproat koristio kao monoterapija 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s maničnom epizodom koji su postigli remisiju olanzapinom, i tada randomizirani u dvije skupine, jedna koja je uzimala olanzapin, a druga placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebo u primarnoj mjeri ishoda – relapsu bipolarnog poremećaja. Olanzapin je također pokazao statistički značajnu prednost nad placebo u sprječavanju relapsa manije ili depresije.

U drugom 12-mjesečnom ispitivanju u kojem su bolesnici s maničnim epizodama postigli remisiju s kombinacijom olanzapina i litija i bili randomizirani da uzimaju samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarne mjere ishoda – relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0%, litij 38,3%; $p=0,055$).

U 18-mjesečnom ispitivanju bolesnika s maničnim ili miješanim poremećajima, koji su stabilizirani s olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna primjena olanzapina u kombinaciji s litijem ili valproatom, nije prema dijagnostičkim kriterijima bila statistički značajno bolja u odnosu na primjenu samo litija ili valproata za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u liječenju adolescenata (u dobi 13 do 17 godina) je limitirano na kratkotrajno liječenje shizofrenije (6 tjedana) i manije udružene s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), uključujući manje od 200 adolescenata. Primijenjena početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan i postupno je povećavana do 20 mg/dan. Za vrijeme liječenja olanzapinom, kod adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine nego kod odraslih. Promjene vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina također su bile veće kod adolescenata nego kod odraslih (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8). Nema podataka o trajanju ovih promjena, a podaci o dugotrajnoj sigurnosti primjene lijeka su ograničeni (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 resorbira nakon oralne primjene te postiže vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju lijeka. Apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog lijeka u odnosu na intravenski primijenjen lijek nije se određivala.

Distribucija

Vežanje olanzapina na proteine plazme bilo je oko 93% pri koncentraciji olanzapina u plazmi između približno 7 i 1000 ng/mL. Olanzapin se pretežno veže na albumin i na alfa1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijom i oksidacijom. Glavni metabolit u cirkulaciji je 10-N-glukuronid koji ne prolazi krvno moždanu barijeru. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose stvaranju N-dezmetil i 2-hidroksimetil metabolita, od kojih su oba pokazala značajnu manju farmakološku aktivnost nego olanzapin u *in vivo* ispitivanjima na životinjama. Ishodišni olanzapin je odgovoran za najveći dio farmakološke aktivnosti.

Eliminacija

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

Stariji bolesnici

U zdravih starijih (65 godina i stariji) ispitanika u odnosu prema mlađim ispitanicima prosječno poluvrijeme eliminacije je bilo produženo (51,8 prema 33,8 sati), a klirens je bio smanjen (17,5 prema 18,2 L/h). Farmakokinetička varijabilnost ustanovljena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 ispitanika starijih od 65 godina sa shizofrenijom pri dozama olanzapina između 5 mg i 20 mg, nisu uočene razlike u profilu nuspojava.

Spol

U žena je, za razliku od muških ispitanika, peroralno primijenjen olanzapin imao nešto produženo prosječno poluvrijeme eliminacije (36,7 u odnosu na 32,3 sata) te smanjen klirens (18,9 prema 27,3 l/h). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je pokazao usporediv sigurnosni profil u ženskih (n = 467) kao i muških bolesnika (n = 869).

Poremećaj funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <10 mL/min) u odnosu na zdrave dobrovoljce koji su primali olanzapin peroralno, nije bilo značajne razlike u srednjem poluvremenu eliminacije (37,7 prema 32,4 sata) ili klirensu (21,2 prema 25,0 L/h). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se približno 57% radioaktivno označenog olanzapina pojavljuje u urinu, prvenstveno u obliku metabolita.

Pušači

U pušača s blago oštećenom jetrenom funkcijom, prosječno poluvrijeme eliminacije peroralno primijenjenog olanzapina bilo je produženo (39,3 sata), a klirens smanjen (18,0 L/h) analogno onima u zdravih ispitanika nepušača (48,8 sati i 14,1 L/h).

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

Klirens olanzapina iz plazme manji je u starijih u odnosu na mlađe pacijente, u žena u odnosu na muškarce te u nepušača u odnosu na pušače. Međutim, utjecaj dobi, spola i pušenja na klirens i poluvrijeme eliminacije olanzapina je malen u usporedbi s ukupnom varijabilnošću između pojedinaca.

Rasa

U studiji na bijelcima, Japancima i Kinezima, nije bilo razlika u farmakokinetičkim parametrima između ove tri populacije.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti u dobi 13-17 godina: Farmakokinetika olanzapina je slična između adolescenata i odraslih. U kliničkim studijama, prosječna izloženost olanzapinu bila je približno 27% viša u adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih uključivale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača. Ti čimbenici možda objašnjavaju prosječno veću izloženost primijećenu u adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (jedna doza)

Znakovi peroralne toksičnosti u glodavaca su karakteristični za potentne neuroleptike: hipoaktivnost, koma, tremor, kloničke konvulzije, salivacija i smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini. Medijan letalnih doza je bila približno 210 mg/kg u miševa i 175 mg/kg u štakora. Psi su podnosili jednostruku peroralnu dozu do 100 mg/kg bez smrtnog ishoda. Klinički znakovi uključivali su sedaciju, ataksiju, tremor, ubrzan rad srca, otežanu respiraciju, miozu i anoreksiju. U majmuna, jedna doza do 100 mg/kg rezultirala je prostracijom, a veće doze polusvjesnošću.

Toksičnost nakon više doza

U studijama toksičnosti u trajanju do tri mjeseca u miševa i do jedne godine u štakora i pasa, učinci su uglavnom bili depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergični učinci i periferni hematološki poremećaji. Tolerancija se razvila na depresiju središnjeg živčanog sustava. Parametri rasta su bili smanjeni pri visokim dozama. Reverzibilni učinci vezani uz povišeni prolaktin u štakora uključivali su smanjenu težinu jajnika i maternice te morfološke promjene vaginalnog epitela i mliječnih žlijezda.

Hematološka toksičnost

Učinci na hematološke parametre viđeni su na svim vrstama, uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa i nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora. Međutim, nije bilo dokaza citotoksičnih učinaka na koštanoj srži. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u nekih pasa liječenih s 8 do 10 mg/kg olanzapina na dan (ukupna izloženost olanzapinu, površina ispod krivulje bila je 12-15 puta veća nego izloženost u čovjeka koji primi dozu od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo nuspojava na progenitorskim i proliferirajućim stanicama u koštanoj srži.

Toksični učinci na reproduktivnost

Olanzapin nije pokazao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnosti parenja mužjaka štakora. Ciklusi estrusa su bili narušeni pri dozama od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). Reprodukcijski parametri bili su izmijenjeni u štakora koji su dobivali 3 mg/kg

olanzapina (9 puta veću dozu od maksimalne doze u ljudi). U potomaka štakora koji su primali olanzapin primijećeni su zastoj u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razine aktivnosti.

Mutagenost

Olanzapin nije pokazao mutagenu ili klastogenu aktivnost u punom rasponu standardnih testova koji su uključivali testove bakterijske mutacije i *in vitro* te *in vivo* testove na sisavcima.

Karcinogenost

Na temelju rezultata istraživanja na miševima i štakorima, zaključeno je da olanzapin nije karcinogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
aspartam (E951)
krospovidon
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 (4x7) tableta u OPA/A1/PVC//A1 blisteru i
28 (4x7) tableta u perforiranom OPA/A1/PVC//A1/PET/papir blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Olanzapin PharmaS 5 mg raspadljive tablete za usta HR-H-152306858

Olanzapin PharmaS 10 mg raspadljive tablete za usta HR-H-762804445

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.srpnja.2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. prosinca 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.03.2021.