

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ziora 5 mg raspadljiva tableta za usta
Ziora 10 mg raspadljiva tableta za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ziora 5 mg raspadljiva tableta za usta
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg olanzapina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 1,25 mg aspartama i 94,19 mg laktoza hidrata.

Ziora 10 mg raspadljiva tableta za usta
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg olanzapina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 2,5 mg aspartama i 188,38 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Ziora 5 mg raspadljiva tableta za usta
blijedožute do žute okrugle, bikonveksne raspadljive tablete s utisnutom oznakom 5 na jednoj strani, promjera 6,4 mm.

Ziora 10 mg raspadljiva tableta za usta
blijedožute do žute okrugle, bikonveksne raspadljive tablete s utisnutom oznakom 10 na jednoj strani, promjera 9,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija: preporučena početna doza olanzapina je 10 mg na dan.

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno ako se koristi u kombinacijskoj terapiji (vidjeti 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg na dan. U bolesnika koji su primali olanzapin za liječenje manične epizode nastavite terapiju istom dozom za sprječavanje relapsa. Ako dođe do nove manične, depresivne ili miješane epizode, liječenje olanzapinom treba nastaviti (uz eventualnu prilagodbu doze) uz dopunsku terapiju za liječenje simptoma poremećaja raspoložena sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizoda manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno podesiti na temelju kliničke slike pojedinog bolesnika u rasponu od 5 do 20 mg na dan.

Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i treba općenito nastupiti u intervalima ne kraćim od 24 sata.

U slučaju prestanka liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mladih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima na adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima na odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Starije osobe

Niža početna doza (5 mg na dan) nije rutinski indicirana no treba ju razmotriti u starijih bolesnika (>65 godina) kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega

Treba razmisliti o nižoj početnoj dozi od 5 mg na dan u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. U slučaju umjerene jetrene insuficijencije (ciroza, Child-Pugh razred A ili B) preporučena je početna doza 5 mg na dan, a povećanje je moguće samo uz 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. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

Kada je potrebno povećavati dozu u koracima od 2,5 mg, dozu je moguće postići drugim lijekom dostupnim na tržištu koji sadrži olanzapin u potrebnoj dozi.

Način primjene

Ziora raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje će se brzo rastopiti u slini, tako da se može lako progutati.

Olanzapin se može primijeniti neovisno o obroku, jer hrana ne utječe na njegovu apsorpciju.

Uklanjanje netaknute raspadljive tablete iz usta je teško. Budući je raspadljiva tableta za usta krhka, treba je uzeti odmah po otvaranju blistera. Alternativno, može se raspršiti u punoj čaši vode ili nekog drugog pića (sok od naranče, sok od jabuke, mlijeko ili kava) neposredno prije primjene.

Olanzapin raspadljiva tableta za usta bioekvivalentna je tabletama olanzapina, sa sličnim opsegom i brzinom apsorpcije.

Ista je doza i učestalost primjene kao kod tablete olanzapina. Olanzapin raspadljiva tableta za usta može se koristiti kao alternativa za tablete olanzapina.

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

Za poboljšanje kliničkog stanja bolesnika tijekom liječenja antipsihoticima potrebno je od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Za to vrijeme treba pažljivo pratiti bolesnike.

Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (u trajanju od 6 do 12 tjedana) u starijih bolesnika (prosječne starosti 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom, zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrtnosti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5% prema 1,5%). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (prosječna dnevna doza od 4,4 mg) kao ni trajanjem liječenja. Čimbenici rizika koji mogu pogodovati povećanom mortalitetu u ovoj populaciji bolesnika uključuju dob >65 godina, disfagiju, sedaciju, malnutriciju i dehidraciju, bolesti pluća (npr. upala pluća sa ili bez aspiracije) ili istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrtnosti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o prisustvu navedenih čimbenika rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima prijavljeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad) uključujući smrtne slučajeve. U bolesnika liječenih olanzapinom incidencija CV štetnih događaja bila je trostruko veća u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (1,3% prema 0,4%). Svi bolesnici liječeni olanzapinom i bolesnici koji su primali placebo, a u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika. Dob >75 godina te vaskularni/miješani tip demencije prepoznati su kao čimbenici rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. U spomenutim kliničkim ispitivanjima nije utvrđena djelotvornost olanzapina.

Parkinsonova bolest

Ne preporučuje se primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s dopaminskim agonistima, u bolesnika s Parkinsonovom bolesti. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti i halucinacije prijavljivani vrlo često i češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8.), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. U tim je ispitivanjima bolesnike isprva bilo potrebno stabilizirati najmanjom učinkovitom dozom antiparkinsonika (dopaminskih agonista), s tim da su tijekom čitavog ispitivanja morali uzimati isti antiparkinsonik, u istoj dozi. Početna je doza olanzapina bila 2,5 mg/dan i postupno je povećavana, prema procjeni ispitivača, do najviše 15 mg/dan.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno za život opasno stanje, koje se povezuje s primjenom antipsihotika. U bolesnika koji su uzimali olanzapin rijetko su prijavljeni slučajevi NMS-a. Klinički su znakovi NMS-a povišena tjelesna temperatura (hiperpireksija), krutost mišića, promjene duševnog stanja i znakovi nestabilnosti autonomnog živčanog sustava (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu biti povećanje koncentracije kreatin fosfokinaze, mioglobinurija (rabdomioliza) i akutno zatajenje bubrega. Ako se pojave klinički znakovi NMS-a ili bolesnik ima visoku temperaturu bez kliničkih znakova NMS-a, mora se prekinuti primjena svih antipsihotika uključujući i olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes

Manje su često prijavljivane hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine, koje je moglo biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući lijek Ziora, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, 4, 8 i 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

Promjene vrijednosti lipida

Nepoželjne promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti, posebno u bolesnika s dislipidemijom i u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući lijek Ziora, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

Antikolinergičko djelovanje

Dok olanzapin *in vitro* pokazuje antikolinergičko djelovanje, iskustvo tijekom kliničkih ispitivanja otkrilo je nisku incidenciju povezanih događaja. Međutim, kako je kliničko iskustvo s olanzapinom u bolesnika s konkomitantnom bolešću ograničeno, savjetuje se oprez pri propisivanju lijeka bolesnicima s hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i povezanim stanjima.

Funkcija jetre

Često su uočeni prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza, ALT i AST, osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

Neutropenija

Olanzapin treba primijeniti oprezno u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s depresijom/toksičnošću koštane srži uzrokovane lijekovima u anamnezi, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovane popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana pri istodobnoj primjeni olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8.).

Prekid liječenja

Akutni simptomi poput znojenja, nesаницe, tremora, tjeskobe, mučnine i povraćanja rijetko su prijavljivani ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

QT-interval

U kliničkim ispitivanjima klinički značajna produljenja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [ms] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF < 500 ms) bila su manje česta (0,1% do 1%) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim srčanim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, oprez je potreban prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-interval, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

Tromboembolija

Vremenska povezanost liječenja olanzapinom i venske tromboembolije (VTE) prijavljivana je manje često (< 0,01% i < 1%). Nije utvrđena uzročna povezanost između pojave venske tromboembolije i liječenja olanzapinom. Međutim, budući da bolesnici sa shizofrenijom često imaju stečene čimbenike rizika za vensku tromboemboliju, sve moguće čimbenike rizika za VTE npr. imobilizacija bolesnika, treba identificirati te poduzeti preventivne mjere.

Aktivnost SŽS-a

Imajući u vidu primarno djelovanje olanzapina na središnji živčani sustav (SŽS), potreban je dodatni oprez kada se olanzapin uzima u kombinaciji s drugim lijekovima koji imaju centralni učinak i alkoholom.

Olanzapin *in vitro* pokazuje antagonističko dopaminsko djelovanje te je stoga moguć antagonistički učinak na direktne i indirektne agoniste dopamina.

Napadaji

Olanzapin treba koristiti oprezno u bolesnika koji su imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Prijavljeno je da se napadaji manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva prijavljeni su napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja.

Tardivna diskineza

U ispitivanjima usporednih skupina koja su trajala jednu godinu ili kraće, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno nižom incidencijom diskinezije koja se javlja s liječenjem. Međutim, rizik od tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u bolesnika na olanzapinu treba razmotriti snižavanje doze ili prekid liječenja. 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 postmarketinškom razdoblju olanzapina, prijavljen je slučaj iznenadne smrti u bolesnika liječenih olanzapinom. U retrospektivnom kohortnom ispitivanju, rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dva puta veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju rizik od primjene olanzapina bio je usporediv s rizikom kod primjene atipičnih antipsihotika uključenima u objedinjenu analizu.

Pedijatrijska populacija

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

Aspartam

Ziora raspadljiva tableta za usta sadrži aspartam, koji je izvor fenilalanina i može naškoditi osobama

koje boluju od fenilketonurije.

Laktoza

Ziora raspadljiva tableta za usta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

Budući da se olanzapin metabolizira preko 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 smanjenja koncentracija olanzapina. Uočen je samo blagi do umjereni porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno ograničene, ali se preporučuju kliničko praćenje te se može razmotriti povećanje doze olanzapina, ako je potrebno (vidjeti dio 4.2).

Inhibicija CYP1A2

Dokazano je da fluvoksamin, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta maksimalne koncentracije olanzapina (C_{max}) nakon primjene fluvoksamina iznosila je 54% u žena koje ne puše i 77% u muškaraca, pušača. Srednja vrijednost porasta raspoloživosti olanzapina (AUC) iznosila je 52% u žena koje ne puše, odnosno 108% u muškaraca pušača. Bolesnicima koji uzimaju fluvoksamin ili bilo koje druge CYP1A2 inhibitore, kao što je ciprofloksacin treba razmotriti primjenu niže početne doze olanzapina. Smanjenje doze olanzapina treba razmotriti u slučaju da se započinje liječenje inhibitorom CYP1A2.

Smanjena bioraspoloživost

Aktivni ugljen smanjuje bioraspoloživost pri oralnoj primjeni olanzapina za 50 do 60%, stoga se preporučuje uzeti ga najmanje 2 sata prije ili poslije olanzapina.

Nije utvrđen značajan utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih dopaminskih agonista.

Olanzapin ne inhibira glavne izoenzime CYP450 *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Stoga se ne očekuje nikakva posebna interakcija, što potvrđuju *in vivo* ispitivanja u kojima nije nađena inhibicija metabolizma sljedećih djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavnu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Oprez je potreban u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu izazvati depresiju središnjeg živčanog sustava. Istodobna primjena olanzapina s anti-Parkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolesti 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 povećavaju

QTc interval (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica.

Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom ostanu trudne ili planiraju trudnoću.

Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu varirati po težini i trajanju. Postoje izvješća o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu ili poremećaju hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

U ispitivanju na zdravim dojiljama utvrđeno je da se olanzapin izlučuje u majčino mlijeko. Prosječna izloženost dojenčeta (mg/kg) u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 1,8% doze olanzapina u majke (mg/kg). Bolesnice treba savjetovati da ne doje ako 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 provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. S obzirom da olanzapin može uzrokovati somnolenciju i omaglicu, bolesnici moraju biti oprezni kod upravljanja strojevima, uključujući motorna vozila.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

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

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijh prijava i u kliničkim ispitivanjima.:

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
	eozinofilija,		trombocitopenija ¹¹	

	leukopenija ¹⁰ , neutropenija ¹⁰			
Poremećaji imunološkog sustava				
			preosjetljivost ¹¹	
Poremećaji metabolizma i prehrane				
povećanje tjelesne težine ¹	povišenje razine kolesterola ^{2,3} , povišene razine glukoze ⁴ , povišene razine triglicerida ^{2,5} , glikozurija, pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa, ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) ¹¹	hipotermija ¹²	
Poremećaji živčanog sustava				
somnolencija	omaglica, akatizija ⁶ , parkinsonizam ⁶ , diskinezija ⁶	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja ¹¹ , distonija (uključujući okulogiraciju) ¹¹ , tardivna diskinezija ¹¹ , amnezija ⁹ , dizartrija, sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) ¹² simptomi ustezanja ^{7, 12}	
Srčani poremećaji				
		bradikardija produljenje QTc 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 dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
		epistaksa ⁹		
Poremećaji probavnog sustava				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suhoću usta	distenzija abdomena ⁹ hipersekreција slina	pankreatitis ¹¹	
Poremećaji jetre i žuči				
	prolazni asimptomatski porasti razine aminotransferaza jetre (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	reakcija fotoosjetljivosti, alopecija		reakcija na lijek 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	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				
				sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
	erektilna disfunkcija u muškarca, smanjen libido u muškarca 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				
povišene razine prolaktina u plazmi ⁸	povišena alkalna fosfataza ¹⁰ , visoka kreatin fosfokinaza ¹¹ , visoka gama glutamiltransferaza ¹⁰ , visoka razina mokraćne kiseline ¹⁰	povišen ukupni bilirubin		

¹ Klinički značajno povećanje tjelesne težine uočeno je u svim početnim kategorijama indeksa tjelesne mase (BMI). Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 47 dana) povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine bilo je vrlo često (22,2%), povećanje $\geq 15\%$ bilo je često (4,2%), a $\geq 25\%$ bilo je manje često (0,8%). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (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 bez dokazane disregulacije lipida na početku.

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 vrijednosti glukoze natašte od početnih graničnih vrijednost na početku ($\geq 5,56 - < 7$ 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 (≥2,26 mmol/l). Promjene u vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥1,69 mmol/l-<2,26 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 2,26 mmol/l) bile su vrlo česte.

⁶ U kliničkim ispitivanjima učestalost parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno različita u odnosu na placebo. Bolesnici liječeni olanzapinom imali su nižu učestalost parkinsonizma, akatizije i distonije u usporedbi s titriranim dozama haloperidola. U nedostatku detaljnih informacija u anamnezi o prethodno postojećim individualnim akutnim i tardivnim ekstrapiramidnim poremećajima kretanja, u ovom se trenutku ne može zaključiti da olanzapin dovodi do manje učestalosti tardivne diskinezije i/ili ostalih tardivnih ekstrapiramidnih sindroma.

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

⁸ U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana, koncentracije prolaktina u plazmi su prelazile gornje granice normalnog raspona u oko 30% bolesnika, liječenih olanzapinom, koji su imali normalnu vrijednost prolaktina prije početka terapije. U većine ovih bolesnika povećanja su bila općenito blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

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 izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijedosti 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 populacijama

U kliničkim ispitivanjima u starijih bolesnika s demencijom, liječenje olanzapinom povezano je s višom incidencijom smrti i cerebrovaskularnih nuspojava u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.4).

Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su neuobičajen hod i padanje. Upala pluća, povećana tjelesna temperatura, letargija, eritem, vizualne halucinacije i urinarna inkontinencija često su uočeni.

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

U jednom kliničkom ispitivanju u bolesnika s bipolarnom manijom, kombinacijska terapija valproatom i olanzapinom uzrokovala je incidenciju neutropenije od 4,1%. Faktor koji je tome pridonio mogle su biti visoke razine valproata u plazmi. Olanzapin primijenjen s litijem ili valproatom rezultirao je povećanim razinama (≥ 10%) tremora, suhoće usta, povećanjem apetita i povećanjem tjelesne težine. Poremećaj govora također je često prijavljen. Tijekom liječenja olanzapinom u

kombinaciji s litijem ili divalproeksom, porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne pojavio se u 17,4% bolesnika tijekom akutnog liječenja (do 6 tjedana). Dugotrajno liječenje olanzapinom (do 12 mjeseci) radi prevencije relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem bilo je povezano s povećanjem tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine u 39,9% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljivane s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika.

Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ($\geq 7\%$) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku.

Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedana) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Poremećaji metabolizma i prehrane
--

<i>Vrlo često:</i> povećanje tjelesne težine ¹³ , povišene razine triglicerida ¹⁴ , povećan 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> smanjenje ukupnog bilirubina, povećan GGT, povišene razine prolaktina u plazmi ¹⁶

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

Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija > 10%) obuhvaćaju: tahikardiju, nemir/agresivnost, nejasan govor, različite ekstrapiramidne simptome te smanjenu razinu svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posljedice predoziranja obuhvaćaju delirij, konvulzije, komu, neuroleptički maligni sindrom, depresiju centra za disanje, aspiraciju, visoki/niski krvni tlak, srčane aritmije (<2% slučajeva predoziranja) te kardiopulmonarni arrest. Prijavljeni su smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg olanzapina, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g olanzapina.

Liječenje

Nema specifičnog antidota. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (tj. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istovremena primjena aktivnog ugljena smanjuje bioraspoloživost olanzapina za 50-60% nakon oralne primjene.

Simptomatsko liječenje i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potporu respiratorne funkcije. Ne koristite epinefrin, dopamin ili druge simpatomimetike s beta-agonističkim djelovanjem jer beta stimulacija može pogoršati hipotenziju. Za otkrivanje mogućih aritmija neophodno je kardiovaskularno praćenje. Pažljiv liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ($K_i < 100$ nM) serotonina $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamina D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , kolinergičke muskarinske receptore M_{1-5} , α_1 adrenergičke i histaminske H_1 receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore.

Olanzapin *in vitro* pokazuje veći afinitet za serotoninske $5HT_2$ receptore nego za dopaminske D_2 receptore. Također, *in vivo* olanzapin ima jači učinak na aktivnost serotoninskih $5HT_2$ nego dopaminskih D_2 receptora.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziološka ispitivanja olanzapina pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) puteve uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u „anksiolitičkom“ testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), jedna peroralna doza (10 mg) u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5HT_{2A} nego dopaminskog D₂ receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da bolesnici koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zuzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klozapin.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva od dva placebom kontrolirana ispitivanja te u dva od tri usporedna kontrolirana ispitivanja s preko 2900 bolesnika sa shizofrenijom koji su imali pozitivne i negativne simptome olanzapin je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem negativnih i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (srednja početna vrijednosti 16,6 po Montgomery-Asberg ljestvici 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 superiorniju djelotvornost u odnosu na placebo i valproat seminatrij (divalproeks) u smanjenju simptoma manije tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom) rezultiralo 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 na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnoj mjeri ishoda – relapsu bipolarnog poremećaja. Olanzapin je također pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u sprječavanju relapsa manije ili relapsa depresije.

U drugom 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa epizode manije, bolesnici koji su postigli remisiju kombinacijom olanzapina i litija te su potom bili randomizirani u skupinu koja je primala 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 istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat) dugotrajna istodobna terapija olanzapinom s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat primijenjen u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranog 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 maniji povezanim s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatilo je manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi koja je započinjala s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom u adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Veličine promjena vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci 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

Olanzapin raspadljive tablete za usta ekvivalentne su tabletama olanzapina sa sličnom brzinom i opsegom apsorpcije. Olanzapin raspadljive tablete za usta mogu se koristiti kao alternativa tabletama.

Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorpira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog lijeka u odnosu na intravensku primjenu nije ustanovljena.

Distribucija

Vežanje olanzapina na proteine u plazmi bilo je oko 93% u rasponu koncentracija od približno 7 do približno 1000 ng/ml. Olanzapin se prvenstveno veže za albumin i α 1-kiseli-glikoprotein.

Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je 10-N-glukuronid, koji ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 pridonose stvaranju N-dezmetil i 2-hidroksimetil metabolita te u ispitivanjima na životinjama oba pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije olanzapina u zdravih ispitanika nakon peroralne primjene varira ovisno o dobi i spolu.

U starijih zdravih ispitanika (>65 godina) u odnosu na mlađe ispitanike prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produljeno (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/sat). Farmakokinetička varijabilnost primijećena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom u dobi iznad 65 godina doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim posebnim profilom nuspojava.

U žena je prosječno poluvrijeme eliminacije nešto duže u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/sat). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je u bolesnica (n=467) pokazao profil sigurnosti usporediv s onim u bolesnika (n=869).

Oštećenje bubrega

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

Pušači

U ispitanika pušača s blago poremećenom funkcijom jetre prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produljeno (39,3 sati), a klirens (18,0 l/sat) smanjen kao i u zdravih ispitanika nepušača (48,8 sati odnosno 14,1 l/sat).

Prosječno poluvrijeme eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bilo je duže nego u ispitanika pušača (38,6 naspram 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 naspram 27,7 l/sat).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, veličina utjecaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malena je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću među pojedincima.

U ispitivanju na bijelcima, Japancima i Kinezima nisu postojale razlike 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 obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

Znakovi oralne toksičnosti u glodavaca bili su karakteristični za snažne neuroleptičke spojeve: hipoaktivnost, koma, tremor, kloničke konvulzije, salivacija te smanjen prirast tjelesne težine. Medijan letalnih doza bio je približno 210 mg/kg (miševi), odnosno 175 mg/kg (štakori). Psi su podnosili pojedinačne peroralne doze do 100 mg/kg bez smrtnog ishoda. Klinički znakovi uključivali su sedaciju, ataksiju, tremore, ubrzan srčani ritam, otežano disanje, miozu i anoreksiju. U majmuna su pojedinačne peroralne doze do 100 mg/kg dovodile do prostracije, a u većim dozama do polusvjesnog stanja.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima, prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene u epitelu rodnice i mliječnih žlijezda.

Hematološka toksičnost

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre, uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora. Međutim, nisu nađeni dokazi citotoksičnosti za koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka za matične i proliferacijske stanice koštane srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na estrusne cikluse u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastoj u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

Mutagenost

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

Kancerogenost

Na temelju rezultata ispitivanja u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- kalcijev karbonat,
- škrob prethodno geliran,
- kukuruzni škrob,
- laktoza hidrat,
- krosповidon,
- aspartam,
- 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 vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) raspadljivih tableta za usta u OPA/Al/PVC//Al perforiranom blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ziora 5 mg raspadljiva tableta za usta: HR-H-649006241
Ziora 10 mg raspadljiva tableta za usta: HR-H-923149502

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22. ožujak 2012./18. svibnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj, 2020.