

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Olpin[®], 5 mg, film tablete

Δ

Olpin[®], 10 mg, film tablete

INN: olanzapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Olpin, 5 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 5 mg olanzapina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat (61,50 mg/tableti), soja-lecitin (0,175 mg/tableti).

Olpin, 10 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 10 mg olanzapina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat (123,00 mg/tableti), soja-lecitin (0,35 mg/tableti).

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Olpin, 5 mg, film tablete:

Okrugle, blago bikonveksne film tablete, bele do žućkaste boje.

Olpin, 10 mg, film tablete:

Okrugle, blago bikonveksne film tablete, bele do žućkaste boje

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indikovano u terapiji shizofrenije.

Olanzapin je efikasan u održavanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuirane terapije kod pacijenata koji su pokazali odgovor na početnu terapiju.

Olanzapin je indikovano u terapiji umerenih do teških maničnih epizoda.

Kod pacijenata kod kojih postoji odgovor na primenu leka olanzapin u terapiji manične epizode, olanzapin je indikovano kao preventiva od ponovnog javljanja, kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

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

Manična epizoda: početna doza je 15 mg kao pojedinačna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg na dan u kombinovanoj terapiji (videti odeljak 5.1).

Prevenција ponovnog javljanja simptoma kod bipolarnog poremećaja: početna preporučena doza je 10 mg/dan. Kod pacijenta koji su primenjivali olanzapin u terapiji manične epizode, terapiju za prevenciju ponovnog javljanja simptoma treba nastaviti primenom iste doze leka. Ako se pojave nova manična, mešovita ili depresivna epizoda, terapiju olanzapinom treba nastaviti (uz prilagođavanje doze, ako je potrebno), uz uvođenje dodatne terapije protiv poremećaja raspoloženja, kako je klinički indikovano.

Tokom terapije shizofrenije, manične epizode i kod prevencije recidiva bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno prilagoditi na osnovu individualnog kliničkog statusa, u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze se savetuje samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procene i generalno treba da se sprovede u intervalima koji nisu kraći od 24 sata. Olanzapin se može upotrebljavati nezavisno od hrane, jer hrana ne utiče na njegovu resorpciju. Kada se prekida sa terapijom olanzapinom, potrebno je razmotriti postepeno smanjivanje doze.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Ne preporučuje se rutinska primena manje početne doze (5 mg/dan), ali je treba razmotriti kod pacijenata od 65 godina i starijih kada klinički faktori to opravdavaju (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu manje početnu dozu (5 mg). U slučajevima umerene insuficijencije jetre (ciroza, *Child-Pugh* klasa A ili B), početna doza treba da iznosi 5 mg, a svako povećanje doze se mora sprovoditi sa oprezom.

Pušači

Nije potrebno rutinski korigovati početnu dozu i dozni raspon kod nepušača u odnosu na pušače. Pušenje može da indukuje metabolizam olanzapina. Preporučuje se klinički nadzor i ukoliko je neophodno može se razmotriti povećanje doze olanzapina (videti odeljak 4.5).

Kada je prisutno više faktora koji mogu uticati na usporavanje metabolizma leka (ženski pol, starije životno doba, status nepušača), treba uzeti u obzir smanjivanje početne doze. Povećanje doze, kada je indikovano, treba oprezno sprovoditi kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena olanzapina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina usled nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti leka. Kod adolescenata, u poređenju sa odraslim pacijentima, u kratkoročnim studijama zabeležene su veće varijacije u povećanju telesne mase i izraženije promene koncentracije lipida i prolaktina (videti odeljke 4.4; 4.8; 5.1 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Pacijenti sa poznatim rizikom od pojave glaukoma zatvorenog ugla. Ovaj lek sadrži soju-lecitin. U slučaju alergije na kikiriki ili soju, pacijent ne sme koristiti ovaj lek.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Za poboljšanje kliničkog stanja pacijenta tokom lečenja antipsihoticima potrebno je nekoliko dana do nekoliko nedelja. Tokom ovog perioda stanje pacijenta treba pažljivo pratiti.

Psihoze povezane sa demencijom i/ili poremećajima ponašanja

Primena olanzapina se ne preporučuje kod pacijenata sa psihozom i/ili poremećajem ponašanja uzrokovane demencijom, zbog povećanog mortaliteta i povećanog rizika od razvoja cerebrovaskularnih događaja. U placebo kontrolisanim kliničkim studijama (trajanja 6 – 12 nedelja) u koje su bili uključeni stariji pacijenti (srednja vrednost životnog doba 78 godina) sa psihozom i/ili poremećajem ponašanja uzrokovane demencijom, zabeleženo je dvostruko povećanje incidence smrtnog ishoda kod pacijenata koji su bili na olanzapinu u odnosu na placebo grupu (3,5% naspram 1,5%). Veća incidenca smrtnih ishoda nije bila povezana sa dozom olanzapina (srednja dnevna doza iznosila je 4,4 mg) ili trajanjem terapije.

Predisponirajući faktori rizika koji mogu uticati na povećanu učestalost smrtnog ishoda kod ove grupe pacijenata uključujući i pacijente starosti iznad 65 godina, disfagiju, sedaciju, malnutriciju i dehidrataciju, pulmonalna stanja (npr. pneumonija, sa ili bez aspiracije) ili istovremenu upotrebu benzodiazepina.

Međutim, incidenca smrtnih slučajeva bila je veća kod pacijenata koji su bili na terapiji olanzapinom nego kod pacijenata koji su primali placebo, nezavisno od prisustva ovih faktora rizika.

U istim kliničkim studijama su prijavljeni cerebrovaskularni neželjeni događaji (moždani udar, tranzitorni ishemijski atak), uključujući i smrtne ishode. Kod pacijenata lečenih olanzapinom zabeležen je trostruki porast cerebrovaskularnih neželjenih događaja u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (1,3% naspram 0,4%). Svi pacijenti koji su primali olanzapin i oni koji su primali placebo, kod kojih su se javili neželjeni cerebrovaskularni događaji, prethodno su imali faktore rizika. Starost pacijenta iznad 75 godina i vaskularna/demencija mešovitog tipa, identifikovani su kao faktori rizika za cerebrovaskularne neželjene događaje povezane sa terapijom olanzapinom. Efikasnost olanzapina nije utvrđena u ovim studijama.

Parkinsonova bolest

Ne preporučuje se primena olanzapina u lečenju psihoze povezane sa dopaminskim agonistima kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. U kliničkim studijama su veoma često prijavljivani pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti i halucinacije, i to češće u odnosu na placebo grupu (videti odeljak 4.8), a olanzapin nije bio efikasniji od placeba u terapiji psihotičkih simptoma. U ovim ispitivanjima zahtevalo se da pacijenti inicijalno budu stabilni na najmanjim efikasnim dozama antiparkinsonika (dopaminski agonisti), kao i da ostanu na istim lekovima za lečenje Parkinsonove bolesti i istim dozama tokom celokupnog sprovođenja studije. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan i potom je titrirana do najviše 15 mg/dan na osnovu procene istraživača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno životno ugrožavajuće stanje povezano sa primenom antipsihotika. Prijavljeni su retki slučajevi pojave NMS-a povezani sa primenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost miškulature, promenjen mentalni status i pokazatelji nestabilnosti rada autonomnog nervnog sistema (nepravilan puls ili krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu da obuhvataju i povećanu koncentraciju kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu insuficijenciju bubrega. Ako se kod pacijenta jave znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili se javi neobjašnjiva visoka telesna temperatura bez drugih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti primena svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes

Povremeno su prijavljivani slučajevi hiperglikemije i/ili razvoja ili pogoršanja dijabetesa, ponekad udruženi sa ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtne slučajeve (videti odeljak 4.8). U nekim slučajevima prijavljeno je prethodno povećanje telesne mase što može da bude predisponirajući faktor. Savetuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata prema utvrđenim vodičima za primenu antipsihotika, npr. merenje glukoze u krvi na početku terapije, 12 nedelja od početka terapije i nakon toga jednom godišnje. Kod pacijenata na terapiji bilo kojim antipsihotikom, uključujući olanzapin, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijente sa dijabetes melitusom ili sa faktorima rizika za razvoj dijabetes melitusa treba redovno pratiti zbog mogućeg pogoršanja

glikemije. Redovno treba pratiti telesnu masu, npr. na početku terapije, 4, 8 i 12 nedelja od početka terapije olanzapinom, a zatim svaka 3 meseca.

Promene koncentracije lipida

Neželjene promene koncentracije lipida uočene su kod pacijenata lečenih olanzapinom u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 4.8). Promene lipidnog statusa treba odgovarajuće regulisati u skladu sa kliničkom praksom, naročito kod pacijenata sa dislipidemijom i kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj poremećaja koncentracije lipida. Kod pacijenata na terapiji bilo kojim antipsihotikom, uključujući olanzapin, treba redovno pratiti koncentraciju lipida prema vodičima za primenu antipsihotika, npr. na početku terapije olanzapinom, a zatim 12 nedelja od početka lečenja olanzapinom, a zatim svakih 5 godina.

Antiholinergička aktivnost

Dok olanzapin *in vitro* pokazuje antiholinergičku aktivnost, iskustvo tokom kliničkih studija je pokazalo malu učestalost događaja vezanih za ovu aktivnost. Međutim, kako je kliničko iskustvo sa olanzapinom kod pacijenata sa pratećim oboljenjima ograničeno, savetuje se oprez kod propisivanja leka pacijentima sa hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i povezanim stanjima.

Funkcija jetre

Često su uočena prolazna asimptomatska povećanja vrednosti hepatičnih aminotransferaza, ALT i AST, naročito u ranoj fazi lečenja. Potreban je oprez i kontrola kod pacijenata sa povećanim vrednostima ALT i/ili AST, kod pacijenata sa znakovima i simptomima oštećenja funkcije jetre, kod pacijenata sa prethodno postojećim stanjima povezanim sa ograničenom funkcionalnom rezervom jetre i kod pacijenata koji se leče potencijalno hepatotoksičnim lekovima. Terapija olanzapinom se mora prekinuti u slučajevima kada se dijagnostikuje hepatitis (uključujući hepatocelularni, holestatski ili mešoviti tip oštećenja jetre).

Neutropenija

Olanzapin se mora sa oprezom primenjivati kod pacijenata kod kojih postoji smanjen broj leukocita i/ili neutrofila iz bilo kog razloga, kod pacijenata koji se leče lekovima koji mogu da prouzrokuju neutropeniju, kod pacijenata sa istorijom depresije/toksičnosti koštane srži izazvane lekovima, kod pacijenata sa depresijom koštane srži uzrokovane već postojećim oboljenjem, terapijom zračenjem ili hemoterapijom i kod pacijenata sa hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnim oboljenjem. Neutropenija je često prijavljivana kod istovremene primene olanzapina i valproata (videti odeljak 4.8).

Prekid terapije

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

QT interval

U kliničkim studijama, klinički značajna produženja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [msec] u bilo koje vreme nakon početnog merenja kod pacijenata sa početnom vrednošću QTcF < 500 msec) bila su povremena (0,1% do 1%) kod pacijenata na terapiji olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardiološkim događajima, u poređenju sa placebom. Međutim, potreban je oprez kada se olanzapin propisuje istovremeno sa lekovima za koje je poznato da dovode do produženja QTc intervala, naročito kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa urođenim sindromom produženog QT intervala, kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, hipertrofijom srca, hipokalemijom ili hipomagnezijom.

Tromboembolija

Slučajevi vremenski povezane terapije olanzapinom sa javljanjem venske tromboembolije prijavljivani su povremeno ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$). Uzročna povezanost između javljanja venske tromboembolije i primene olanzapina nije utvrđena. Međutim, kako pacijenti sa shizofrenijom često imaju faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, sve moguće faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, poput imobilizacije, treba identifikovati i sprovesti odgovarajuće preventivne mere.

Opšte dejstvo na CNS

Imajući u vidu primarno dejstvo olanzapina na CNS (centralni nervni sistem), treba biti oprezan kada se olanzapin uzima u kombinaciji sa drugim lekovima koji deluju na CNS i alkoholom. S obzirom na to da *in vitro* uslovima ispoljava antagonističko dejstvo u odnosu na dopamin, olanzapin može da antagonizuje dejstvo direktnih i indirektnih dopaminskih agonista.

Konvulzije

Olanzapin se mora sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa istorijom konvulzivnih napada i kod pacijenata kod kojih postoje faktori koji smanjuju prag za pojavu konvulzija. Konvulzije se javljaju povremeno kod pacijenata na terapiji olanzapinom. U većini ovih slučajeva se navodi ranija pojava konvulzivnih napada ili faktora rizika za njihov nastanak.

Tardivna diskinezija

U komparativnim studijama koje su trajale godinu dana ili kraće, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno manjom incidencom diskinezije koja je nastala usled terapije. Međutim, rizik od pojave tardivne diskinezije se povećava sa dužinom trajanja izloženosti leku, pa u slučaju pojave znakova i simptoma tardivne diskinezije kod pacijenata na olanzapinu treba razmotriti smanjenje doze ili prekid lečenja. Ovi simptomi se mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida terapije.

Posturalna hipotenzija

U kliničkim studijama sa olanzapinom, posturalna hipotenzija nije bila često zabeležena kod starijih pacijenata. Preporučuje se periodična kontrola krvnog pritiska kod pacijenata starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt

U postmarketinškim izveštajima o olanzapinu, zabeleženi su slučajevi iznenadne srčane smrti pacijenata na terapiji olanzapinom. U retrospektivnoj opservacionoj kohortnoj studiji, rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti kod pacijenata lečenih olanzapinom bio je oko dva puta veći nego kod pacijenata koji nisu na terapiji antipsihoticima. U studiji je rizik povezan sa olanzapinom bio sličan riziku povezanom sa atipičnim antipsihoticima uključenim u objedinjenu analizu.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indikovano za primenu kod dece i adolescenata. Studije sa pacijentima uzrasta od 13 do 17 godina, pokazuju različite neželjene reakcije, uključujući povećanje telesne mase, promene metaboličkih parametara i povećanja koncentracije prolaktina (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Laktoza

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

Potencijalne interakcije koje utiču na olanzapin

S obzirom na to da se olanzapin metaboliše putem CYP1A2, supstance koje mogu specifično da indukuju ili inhibiraju ovaj izoenzim, mogu da utiču na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može da bude indukovano pušenjem i primenom karbamazepina, što može da dovede do smanjenja koncentracija olanzapina. Uočeno je samo blago do umereno povećanje klirensa olanzapina. Kliničke posledice su verovatno ograničene, ali se preporučuje kliničko praćenje i može se razmotriti povećanje doze olanzapina, ukoliko je to potrebno (videti odeljak 4.2).

Inhibicija CYP1A2

Dokazano je da fluvoksamin, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednje povećanje vrednosti C_{max} olanzapina nakon primene fluvoksamina iznosilo je 54% kod žena nepušača i 77% kod muškaraca pušača. Srednje povećanje vrednosti PIK olanzapina iznosio je 52% kod žena nepušača, odnosno 108% kod muškaraca pušača. Kod pacijenata koji uzimaju fluvoksamin ili bilo koje druge inhibitore CYP1A2, kao što je ciprofloksacin, treba razmotriti primenu manje početne doze olanzapina. Smanjenje doze olanzapina treba razmotriti u slučaju da se započinje terapija lekom koji je inhibitor CYP1A2.

Smanjena bioraspoloživost

Aktivni ugalj smanjuje bioraspoloživost oralnog primenjenog olanzapina za 50 do 60%, zato ga treba uzeti najmanje 2 sata pre ili posle olanzapina.

Nije utvrđen značajan uticaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), pojedinačne doze antacida (aluminijum, magnezijum) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

Moguć uticaj olanzapina na druge lekove

Olanzapin može antagonizovati dejstvo direktnih i indirektnih agonista dopamina.

U *in vitro* uslovima olanzapin ne inhibira glavne CYP450 izoenzime (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato se ne očekuju određene interakcije, što je potvrđeno *in vivo* ispitivanjima u kojima nije nađena inhibicija metabolizma sledećih aktivnih supstanci: tricikličnih antidepresiva (predstavljaju uglavnom CYP2D6 put), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2), ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakcije pri istovremenoj primeni sa litijumom ili biperidinom.

Terapijsko praćenje koncentracije valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon uvođenja istovremene primene olanzapina.

Opšta aktivnost CNS

Potreban je oprez kod pacijenata koji konzumiraju alkohol ili upotrebljavaju lekove koji mogu da prouzrokuju depresiju centralnog nervnog sistema.

Ne preporučuje se istovremena primena olanzapina sa antiparkinsonicima kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i demencijom (videti odeljak 4.4).

QTc interval

Potreban je oprez ako se olanzapin primenjuje istovremeno sa lekovima za koje se zna da produžavaju QTc interval (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih dobro kontrolisanih studija kod trudnica. Pacijentkinje treba savetovati da se obrate lekaru ukoliko tokom terapije olanzapinom zatrudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo sa primenom kod ljudi ograničeno, olanzapin u trudnoći treba primenjivati samo ako potencijalna korist od njegove primene opravdava potencijalni rizik za fetus.

Kod novorođenčadi koja su bila izložena antipsihoticima (uključujući olanzapin) tokom trećeg trimestra trudnoće postoji rizik od ispoljavanja neželjenih reakcija, uključujući ekstrapiramidalni i/ili simptom obustave primene leka, koji mogu da variraju po težini i trajanju nakon porođaja. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

U studiji sprovedenoj kod zdravih dojilja, olanzapin se izlučivao u majčino mleko. Srednja vrednost izloženosti novorođenčeta (mg/kg) u stanju ravnoteže procenjena je na 1,8% doze olanzapina majke (mg/kg). Pacijentkinje treba savetovati da ne doje dete ako uzimaju olanzapin.

Plodnost

Nije poznat uticaj olanzapina na plodnost (videti odeljak 5.3 za pretkliničke informacije).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. S obzirom na to da olanzapin može izazvati somnolenciju i vrtoglavicu, pacijenti moraju biti oprezni pri rukovanju mašinama, uključujući i motorna vozila.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Odrasli

Najčešće prijavljene neželjene reakcije (uočene kod $\geq 1\%$ pacijenata) povezane sa primenom olanzapina u kliničkim studijama bile su: somnolencija, povećanje telesne mase, eozinofilija, povećane koncentracije prolaktina, holesterola, glukoze i triglicerida (videti odeljak 4.4), glikozurija, pojačan apetit, vrtoglavica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (videti odeljak 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergička dejstva, prolazno asimptomatsko povećanje vrednosti aminotransferaza jetre (videti odeljak 4.4), osip, astenija, zamor, pireksija, artralgiya, povećanje vrednosti alkalne fosfataze, velike vrednosti gama-glutamilttransferaze, velika koncentracija mokraćne kiseline, velika koncentracija kreatin fosfokinaze i edem.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća tabela daje prikaz neželjenih reakcija i laboratorijskih ispitivanja dobijenih iz spontanih prijavljivanja neželjenih reakcija i kliničkih studija. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane opadajućim redosledom u odnosu na ozbiljnost. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
	Eozinofilija Leukopenija ¹⁰ Neutropenija ¹⁰		Trombocitopenija ¹¹	
Poremećaji imunskog sistema				
		Preosetljivost ¹¹		
Poremećaji metabolizma i ishrane				
Povećanje telesne mase ¹	Povećane koncentracije holesterola ^{2,3} Povećane koncentracije glukoze ⁴ Povećane koncentracije triglicerida ^{2,5} Glikozurija Povećan apetit	Nastanak ili egzacerbacija dijabetesa, ponekad udruženog sa ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Poremećaji nervnog sistema				

Somnolencija	Vrtoglavica Akatizija ⁶ Parkinsonizam ⁶ Diskinezija ⁶	Konvulzije, gde su u većini slučajeva prijavljene ranije konvulzije ili faktori rizika za pojavu konvulzija ¹¹ Distonija (uključujući okulogiriju) ¹¹ Tardivna diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Mucanje ¹¹ Sindrom nemirnih nogu ¹¹	Neuroleptički maligni sindrom (videti odeljak 4.4) ¹² Simptomi prekida primene leka ^{7,12}	
Kardiološki poremećaji				
		Bradikardija Produženje QTc intervala (videti odeljak 4.4)	Ventrikularna tahikardija/fibrilacija, iznenadna smrt (videti odeljak 4.4) ¹¹	
Vaskularni poremećaji				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (videti odeljak 4.4)		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
		Epistaksa ⁹		
Gastrointestinalni poremećaji				
	Blagi, prolazni antiholinergički efekti, uključujući konstipaciju i suva usta	Abdominalna distenzija ⁹ Hipersekrecija pljuvačke ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Hepatobilijarni poremećaji				
	Prolazno, asimptomatsko povećanje vrednosti aminotransferaza jetre (ALT, AST), posebno na početku terapije (videti odeljak 4.4)		Hepatitis (uključujući hepatocelularno, holestatsko ili mešovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	Osip	Fotosenzitivna reakcija Alopecija		Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and</i>

				<i>Systemic Symptoms, DRESS)</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog i tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				
		Inkontinencija urina, retencija urina, Otežano mokrenje ¹¹		
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja				
				Sindrom obustave leka kod novorođenčadi (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				
	Poremećaj erektilne funkcije kod muškaraca Smanjen libido kod muškaraca i žena	Amenoreja Uvećanje dojki Galaktoreja kod žena Ginekomastija/uvećanje dojki kod muškaraca	Prijapizam ¹²	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
	Astenija Zamor Edem Pireksija ¹⁰			
Ispitivanja				
Povećana koncentracija prolaktina u plazmi ⁸	Povećanje vrednosti alkalne fosfataze ¹⁰ Povećanje koncentracije kreatin fosfokinaze ¹¹ Povećanje vrednosti gama glutamiltransferaze ¹⁰ Povećanje koncentracije mokraćne kiseline ¹⁰	Povećanje koncentracije ukupnog bilirubina		

¹Klinički značajno povećanje telesne mase uočeno je u svim početnim kategorijama indeksa telesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI). Nakon kratkotrajnog lečenja (medijana trajanja 47 dana) povećanje telesne mase $\geq 7\%$ od početne telesne mase bilo je veoma često (22,2%), $\geq 15\%$ bilo je često (4,2%), a $\geq 25\%$ bilo je povremeno (0,8%). Tokom dugotrajne izloženosti leku (najmanje 48 nedelja) povećanje telesne mase $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ od početne telesne mase bilo je veoma često (64,4%, 31,7% odnosno 12,3%).

²Prosečno povećanje koncentracije lipida natašte (ukupni holesterol, LDL holesterol i trigliceridi) je bilo veće kod pacijenata bez prethodnog dokaza o poremećaju regulacije lipida na početku ispitivanja.

³Zabeleženi u slučaju normalnih vrednosti natašte pre početka terapije ($< 5,17$ mmol/L) koje su povećane do velikih vrednosti ($\geq 6,2$ mmol/L). Promene ukupne koncentracije holesterola natašte od početnih graničnih vrednosti ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/L) do velikih vrednosti ($\geq 6,2$ mmol/L) bile su veoma česte.

- ⁴Zabeleženo u slučaju normalnih vrednosti natašte pre početka terapije (< 5,56 mmol/L) koje su povećane do velikih vrednosti (≥ 7 mmol/L). Promene koncentracije glukoze u uslovima natašte od početnih graničnih vrednosti ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/L) do velikih vrednosti (≥ 7 mmol/L) bile su veoma česte.
- ⁵Zabeleženo u slučaju normalnih vrednosti natašte pre početka terapije (< 1,69 mmol/L) koje su povećane na velike ($\geq 2,26$ mmol/L). Promene u vrednosti triglicerida u uslovima gladovanja od početnih graničnih vrednosti ($\geq 1,69 - < 2,26$ mmol/L) do velikih vrednosti ($\geq 2,26$ mmol/L) bile su veoma česte.
- ⁶U kliničkim ispitivanjima incidenca javljanja parkinsonizma i distonije kod pacijenata lečenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno različita u odnosu na placebo. Pacijenti lečeni olanzapinom imali su manju incidencu parkinsonizma, akatizije i distonije u poređenju sa titriranim dozama haloperidola. U nedostatku detaljnih informacija o prethodno prisutnoj istoriji individualnih akutnih i tardivnih ekstrapiramidalnih poremećaja kretanja, u ovom trenutku se ne može zaključiti da olanzapin dovodi do manje učestalosti tardivne diskinezije i/ili ostalih tardivnih ekstrapiramidalnih sindroma.
- ⁷Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su prilikom naglog prekida primene olanzapina.
- ⁸U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 nedelja koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnih vrednosti kod približno 30% pacijenata lečenih olanzapinom čije su vrednosti prolaktina na početku ispitivanja bile normalne. Kod većine ovih pacijenata povećanja su bila generalno blaga i ostala su manja od dvostrukog povećanja gornje granice normalne vrednosti.
- ⁹Neželjeno dejstvo zapaženo tokom kliničkih ispitivanja u Integrisanoj bazi podataka za olanzapin.
- ¹⁰Procenjeno na osnovu izmerenih vrednosti iz kliničkih studija u integrisanoj bazi podataka za olanzapin.
- ¹¹ Neželjena dejstva identifikovana iz spontanog prijavljivanja nakon stavljanja leka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrisane baze podataka za olanzapin.
- ¹² Neželjena dejstva identifikovana iz spontanog prijavljivanja nakon stavljanja leka u promet, a učestalost je određena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrisane baze podataka za olanzapin.

Dugotrajna izloženost (najmanje 48 nedelja)

Udeo pacijenata koji su imali neželjene reakcije, klinički značajne promene telesne mase, koncentracije glukoze, ukupnog/LDL/HDL holesterola ili triglicerida, porastao je sa vremenom. Kod odraslih pacijenata koji su nakon 9-12 meseci završili lečenje, stopa povećanja srednje koncentracije glukoze u krvi se smanjila nakon približno 6 meseci.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim studijama kod starijih pacijenata sa demencijom, lečenje olanzapinom bilo je povezano sa povišenom incidencom smrti i cerebrovaskularnih neželjenih reakcija u odnosu na placebo (videti odeljak 4.4). Veoma česte neželjene reakcije povezane sa primenom olanzapina kod ove grupe pacijenata bile su neuobičajen hod i padanje. Često su uočeni zapaljenje pluća, povišena telesna temperatura, letargija, eritem, vizuelne halucinacije i urinarna inkontinencija.

U kliničkim studijama kod pacijenata sa psihozom uzrokovanom lekovima (agonisti dopamina) povezanom sa Parkinsonovom bolešću, pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije su veoma često zabeleženi i češće nego sa placebom.

U jednoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa bipolarnom manijom, kombinovana terapija valproatom i olanzapinom uzrokovala je pojavu neutropenije sa incidencom od 4,1%; potencijalni faktor koji tome doprinosi može da bude povećane koncentracije valproata u plazmi. Olanzapin primenjen sa litijumom ili valproatom doveo je do povećanja ($\geq 10\%$) učestalosti pojave tremora, suva usta, povećanja apetita i povećanja telesne mase. Poremećaj govora je takođe često prijavljen. Tokom lečenja olanzapinom u

kombinaciji sa litijumom ili divalproksom, porast telesne mase $\geq 7\%$ od početnih vrednosti se pojavio kod 17,4% pacijenata tokom akutnog lečenja (do 6 nedelja). Dugotrajno lečenje olanzapinom (do 12 meseci) radi prevencije relapsa kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem bilo je povezano sa povećanjem telesne mase $\geq 7\%$ od početne telesne težine kod 39,9% pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indikovano u terapiji kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu sprovedene kliničke studije dizajnirane tako da upoređuju adolescenata sa odraslim, podaci iz studija sa adolescentima su upoređeni sa podacima iz studija sa odraslim pacijentima.

Sledeća tabela sumira neželjene reakcije prijavljene sa većom učestalošću kod adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle pacijente ili neželjene reakcije identifikovane samo u kratkotrajnim kliničkim studijama kod adolescenata. Čini se da se klinički značajno povećanje telesne mase ($\geq 7\%$) češće javlja kod populacije adolescenata u poređenju sa odraslim osobama sa uporedivom izloženošću leku. Povećanje telesne mase i udeo adolescenata koji su imali klinički značajno povećanje telesne mase bili su veći tokom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 nedelje) nego tokom kratkotrajnog izlaganja leku.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane opadajućim redosledom u odnosu na ozbiljnost. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Poremećaji metabolizma i ishrane <i>Veoma često:</i> povećanje telesne mase ¹³ , povećana koncentracija triglicerida ¹⁴ , povećan apetit. <i>Često:</i> povećana koncentracija holesterola ¹⁵ .
Poremećaji nervnog sistema <i>Veoma često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
Gastrointestinalni poremećaji <i>Često:</i> suva usta.
Hepatobilijarni poremećaji <i>Veoma često:</i> povećane vrednosti hepatskih aminotransferaza (ALT/AST; videti odeljak 4.4).
Ispitivanja <i>Veoma često:</i> smanjene koncentracije ukupnog bilirubina, povećane vrednosti GGT, povećana koncentracija prolaktina u plazmi ¹⁶ .

¹³Nakon kratkotrajne terapije (medijana trajanja 22 dana), povećanje telesne mase $\geq 7\%$ u odnosu na početne vrednosti telesne mase (kg) bilo je veoma često (40,6%), povećanje $\geq 15\%$ u odnosu na početne vrednosti je bilo često (7,1%) i povećanje $\geq 25\%$ je bilo često (2,5%). Tokom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 nedelje), kod 89,4% pacijenata povećala se telesna masa za $\geq 7\%$, kod 55,3% za $\geq 15\%$ i kod 29,1% pacijenata telesna masa se povećala za $\geq 25\%$, u odnosu na telesnu masu na početku lečenja.

¹⁴ Zabeleženo za normalne početne koncentracije triglicerida natašte ($< 1,016$ mmol/L) koje se povećavaju do velikih ($\geq 1,467$ mmol/L) i promene u vrednostima triglicerida u uslovima gladovanja od početnih graničnih vrednosti ($\geq 1,016$ mmol/L - $< 1,467$ mmol/L) do velikih vrednosti ($\geq 1,467$ mmol/L).

¹⁵ Često su zabeležene promene ukupne koncentracije holesterola u uslovima gladovanja, od normalnih početnih vrednosti ($< 4,39$ mmol/L) do velikih vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/L). Veoma često su bile promene koncentracije ukupnog holesterola u uslovima gladovanja, u odnosu na početne granične vrednosti ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/L) do velikih vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/L).

¹⁶ Povećanje koncentracije prolaktina u plazmi prijavljeni su kod 47,4% adolescenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Veoma česti simptomi predoziranja (učestalost > 10%) obuhvataju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidalne simptome i smanjen stepen svesnosti koji se kreće od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posledice predoziranja obuhvataju delirijum, konvulzije, komu, mogući neuroleptički maligni sindrom, respiratornu depresiju, aspiraciju, hipertenziju ili hipotenziju, srčane aritmije (< 2% slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni arest. Prijavljeni su smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja sa približno 2 g oralnog olanzapina.

Terapija predoziranja

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu da budu indikovane standardne procedure za lečenje predoziranja (tj. ispiranje želuca, primena aktivnog uglja). Pokazalo se da istovremena primena aktivnog uglja smanjuje oralnu bioraspoloživost olanzapina za 50 do 60%.

Simptomatska terapija i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući lečenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa i održavanje respiratorne funkcije. Ne koristiti epinefrin, dopamin ili druge simpatomimetike sa beta-agonističkim delovanjem, jer beta stimulacija može da pogorša hipotenziju. Za otkrivanje mogućih aritmija neophodno je kardiovaskularno praćenje. Pažljiv lekarski nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici; antipsihotici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini

ATC šifra: N05AH03

Farmakodinamska dejstva

Olanzapin je antipsihotik, lek za lečenje manije, kao i stabilizator raspoloženja, koji delovanjem na veliki broj receptorskih sistema pokazuje širok farmakološki profil.

U prekliničkim studijama, olanzapin je ispoljio veliki raspon afiniteta ($K_i < 100$ nanoM) za serotoninske 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminske D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, holinergičke muskarinske (M₁–M₅), alfa₁ adrenergičke i histaminske H₁ receptore. Bihevioralne studije na životinjama koje su primale olanzapin, pokazale su antagonizam prema 5HT, dopaminskim i holinergičkim receptorima, što je u skladu sa profilom vezivanja za receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5HT₂ receptore nego za dopaminske D₂ receptore, pa time i veće delovanje na 5HT₂ nego D₂ u *in vivo* modelima. Elektrofiziološke studije su pokazale da olanzapin selektivno smanjuje okidanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, dok je imao mali uticaj na strijatne (A9) puteve, uključene u motornu funkciju. Olanzapin je smanjio uslovni odgovor izbegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičku aktivnost leka, u dozama manjim

od onih koje izazivaju katalepsiju, efekat koji je indikativan za neželjena dejstva na motoriku. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u „anksiolitičkom“ testu.

U pojedinačnoj oralnoj dozi (10 mg), primenjenoj u sklopu studije pozitronske emisione tomografije (PET) na zdravim dobrovoljcima, pokazano je da je došlo do većeg zauzimanja 5HT_{2A} nego za D₂ receptore. Pored toga, studija snimanja rađena pojedinačnom fotonskom emisionom kompjuterizovanom tomografijom (eng. *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) je otkrila da je kod pacijenata sa shizofrenijom koji su odreagovali na olanzapin bilo zauzeto manje strijatih D₂ receptora nego kod pacijenata koji su reagovali na neke druge antipsihotike ili risperidon, a da je zauzetost bila uporediva sa onom kod pacijenata koji su dobro reagovali na terapiju klozapinom.

Klinička efikasnost

U oba sprovedena ispitivanja sa primenom placeba, kao i u dva od tri kontrolisana ispitivanja u kojima je vršeno poređenje sa drugim lekom, kod više od 2900 pacijenata sa shizofrenijom koji su imali i pozitivne i negativne sptome, olanzapin je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem negativnih, kao i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnoj, dvostruko slepoj, komparativnoj studiji, u koju je bio uključen 1481 pacijent sa shizofrenijom, shizoafektivnim i sličnim poremećajima, sa različitim stepenom pratećih simptoma depresije (srednja početna vrednost 16,6 na *Montgomeri-Asberg* skali procene depresije), prospektivna sekundarna analiza vrednosti promene raspoloženja od početka do kraja pokazala je statistički značajno poboljšanje ($p=0,001$), favorizujući olanzapin (-6,0) u odnosu na haloperidol (-3,1).

Kod pacijenata sa maničnom ili mešovitom epizodom bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao veću efikasnost u poređenju sa placeboom i valproat-seminatrijumom (divalproeksom), u smanjenju simptoma manije tokom tri nedelje. Olanzapin je takođe ispoljio efikasnost koja se može porediti sa efikasnošću haloperidola kada se posmatra udeo pacijenata kod kojih je u 6. i 12. nedelji došlo do remisije simptoma manije i depresije. U studiji kod pacijenata lečenih litijumom ili valproatom u toku perioda od minimum dve nedelje, dodatak olanzapina u terapiju u dozi od 10 mg doveo je do većeg smanjenja simptoma manije nego litijum ili valproat u monoterapiji nakon 6 nedelja.

U 12-mesečnoj studiji prevencije recidiva kod pacijenata sa maničnim epizodama kod kojih je postignuta remisija sa olanzapinom, a koji su posle randomizovani u grupu koja prima olanzapin ili placebo grupu, olanzapin je pokazao statistički značajno veću efikasnost u poređenju sa placeboom u primarnom parametru efikasnosti – recidivu bipolarnog poremećaja. Olanzapin je takođe pokazao statistički značajnu prednost u odnosu na placebo u sprečavanju recidiva manije ili recidiva depresije.

U drugoj 12-mesečnoj studiji prevencije recidiva kod pacijenata sa maničnim epizodama kod kojih je postignuta remisija sa kombinacijom olanzapina i litijuma, a zatim su randomizovani u grupu koja je primala samo olanzapin ili samo litijum, olanzapin nije bio statistički inferiorniji u odnosu na litijum u pogledu primarnog parametra efikasnosti - recidiv bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0%, litijum 38,3%; $p=0,055$).

U osamnaestomesečnoj studiji kombinovane terapije, rađenoj na pacijentima sa maničnom ili mešovitom epizodom stabilizovanim olanzapinom uz dodatak stabilizatora raspoloženja (litijum ili valproat), pokazalo se da dugotrajna istovremena kombinovana terapija olanzapinom sa litijumom ili valproatom nije statistički značajno superiorna u odnosu na monoterapiju bilo litijumom ili valproatom u pogledu odlaganja pojave recidiva bipolarnog poremećaja definisane prema (dijagnostičkim) kriterijumima sindroma.

Pedijatrijska populacija

Podaci o efikasnosti iz kontrolisanih ispitivanja kod adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkotrajne studije kod shizofrenije (6 nedelja) i manije udružene sa bipolarnim poremećajem I (3 nedelje), koje su uključivale manje od 200 adolescenata. Olanzapin je korišćen u obliku fleksibilne doze koja je započeta sa 2,5 mg i dostizala do 20 mg/dan. Tokom terapije sa olanzapinom, povećanje telesne mase je bilo znatno veće kod adolescenata nego kod odraslih. Promene ukupnog holesterola natašte, LDL holesterola, triglicerida i prolaktina (videti odeljak 4.4 i 4.8) bile su veće kod adolescenata nego kod odraslih. Nema podataka iz kontrolisanih ispitivanja o održavanju terapijskog efekta ni o dugotrajnoj bezbednosti

(videti odeljke 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj bezbednosti primene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih, nekontrolisanih ispitivanja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Olanzapin se dobro resorbuje posle oralne primene i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi u roku od 5 do 8 sati. Hrana ne utiče na resorpciju leka. Ukupna bioraspoloživost oralno primenjenog leka u odnosu na intravenski primenjen nije utvrđena.

Distribucija

Vezivanje olanzapina za proteine plazme iznosilo je približno 93% pri koncentracijskom rasponu između 7 i 1000 nanograma/mL. Olanzapin se pretežno vezuje za albumin i alfa₁-kisel-glikoprotein.

Biotransformacija

Olanzapin se metaboliše u jetri konjugacijom i oksidacijom. Glavni metabolit u cirkulaciji je 10-N-glukuronid, koji ne prolazi hematoencefalnu barijeru. Citohromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 učestvuju u nastanku N-demetil i 2-hidroksimetil metabolita, od kojih su oba pokazala značajno manju *in vivo* farmakološku aktivnost nego olanzapin u studijama na životinjama. Za najveći deo farmakološke aktivnosti odgovoran je nepromenjeni olanzapin.

Eliminacija

Posle oralne primene, srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije olanzapina kod zdravih ispitanika varira u zavisnosti od uzrasta i pola.

Kod zdravih starijih osoba (65 godina i stariji) u poređenju sa mlađim ispitanicima, prosečno poluvreme eliminacije je bilo produženo (51,8 prema 33,8 sati, a klirens smanjen (17,5 prema 18,2 L/h).

Farmakokinetička varijabilnost primećena kod starijih osoba je u istom rasponu kao i kod mlađih. Kod 44 pacijenta sa shizofrenijom, starosti preko 65 godina, primena doza od 5 mg do 20 mg dnevno nije bila udružena sa bilo kakvim različitim profilom neželjenih dejstava.

Kod žena, u poređenju sa muškarcima, prosečno poluvreme eliminacije je bilo nešto duže (36,7 prema 32,3 sata), a klirens smanjen (18,9 prema 27,3 L/h). Međutim, olanzapin (u dozi od 5-20 mg) je ispoljio sličan bezbednosni profil kod žena (n = 467) kao i kod muških ispitanika (n = 869).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 mL/min) nije bilo značajne razlike u srednjem poluvremenu eliminacije (37,7 prema 32,4 sata) ili klirensu (21,2 prema 25,0 L/h) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Studija (eng. *Mass balance study*) je pokazala da se približno 57% radioaktivno obeleženog olanzapina pojavljuje u urinu, uglavnom u obliku metabolita.

Oštećenje funkcije jetre

Mala ispitivanja uticaja oštećenja funkcije jetre kod 6 ispitanika sa klinički značajnom (*Childs Pugh* klasifikacija A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, je pokazala mali uticaj na farmakokinetiku oralno primenjenog olanzapina (2,5 – 7,5 mg pojedinačna doza): ispitanici sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre imali su blago povećan sistemski klirens i kraće poluvreme eliminacije u poređenju sa ispitanicima koji nisu imali oštećenje funkcije jetre (n = 3). Više pušača bilo je među ispitanicima sa cirozom (4/6; 67 %) nego među ispitanicima bez oštećenja funkcije jetre (0/3; 0 %).

Pušači

Kod nepušača u poređenju sa pušačima (muškarci i žene), prosečno poluvreme eliminacije je bilo produženo (38,6 prema 30,4 sata), a klirens je bio smanjen (18,6 prema 27,7 L/h).

Klirens olanzapina u plazmi je manji kod starijih nego kod mlađih ispitanika, kod žena nego kod muškarcima, i kod nepušača nego pušača. Međutim, uticaj godina starosti, pola ili pušenja na klirens i poluvreme eliminacije olanzapina je mali u poređenju sa ukupnom interindividualnom varijabilnošću.

U studijama kod pripadnika bele rase, japanskog i kineskog porekla nije bilo razlike u farmakokinetičkim parametrima između ove tri populacije.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (uzrasta od 13 do 17 godina): farmakokinetika olanzapina je slična kod adolescenata i odraslih. U kliničkim studijama, prosečno izlaganje olanzapinu je bilo približno 27% veće kod adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih uključuju manju prosečnu telesnu masu, a i manje pušača je bilo među adolescentima. Ovi faktori možda doprinose većoj prosečnoj izloženosti primećenom kod adolescenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost (pojedinačna doza)

Znaci toksičnosti posle oralne primene leka na glodarima su bili karakteristični za snažne neuroleptike: hipoaktivnost, koma, tremor, klonične konvulzije, salivacija i smanjen porast telesne mase. Medijana letalnih doza iznosila je približno 210 mg/kg (kod miševa) i 175 mg/kg (kod pacova). Psi su podnosili pojedinačne oralne doze do 100 mg/kg bez smrtnog ishoda. Klinički znaci uključivali su sedaciju, ataksiju, tremor, ubrzan srčani rad, otežano disanje, miozu i anoreksiju. Kod majmuna, pojedinačna oralna doza do 100 mg/kg izazivala je prostraciju, a veće doze polusvesno stanje.

Toksičnost ponovljenih doza

U studijama sprovedenim na miševima koja su trajala do 3 meseca, i studijama na pacovima i psima koja su trajala do 1 godine, predominantno zabeleženi uticaji bili su depresija CNS-a, antiholinergička dejstva i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju CNS-a se razvila tolerancija. Parametri rasta su pri velikim dozama bili smanjeni. Reverzibilni uticaji koji su u vezi sa povećanim koncentracijama prolaktina kod pacova uključivali su smanjenje mase jajnika i uterusu, kao i morfološke promene epitela vagine i mlečnih žlezda.

Hematološka toksičnost

Dejstva leka na hematološke parametre pronađena su kod svake vrste, uključujući dozno-zavisno smanjenje broja leukocita u cirkulaciji miševa i nespecifično smanjenje leukocita u cirkulaciji pacova; međutim, nije bilo dokaza o citotoksičnosti na koštanoj srži. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se kod nekoliko pasa koji su lečeni dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupno izlaganje olanzapinu [PIK] je 12 do 15 puta veće u poređenju sa čovekom kome je data doza od 12 mg). Kod pasa sa citopenijom, nije bilo neželjenih dejstava na progenitorske i proliferativne ćelije koštane srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogena dejstva. Sedacija je uticala na sposobnost parenja mužjaka pacova. Ciklusi estrusa kod pacova su bili poremećeni pri dozama od 1,1 mg/kg (tri puta veća doza od maksimalne doze kod ljudi), a doza od 3 mg/kg (9 puta veća od maksimalne doze kod ljudi) uticala je na parametre reprodukcije. Kod mladunaca pacova koji su dobijali olanzapin, primećen je odložen fetalni razvoj i prolazno smanjenje aktivnosti potomstva.

Mutagenost

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

Karcinogenost

Na osnovu rezultata studija na miševima i pacovima, zaključeno je da olanzapin nije karcinogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana;
Krospovidon tip B;
Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;
Talk;
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete (Opadry White II 85G18490):

Polivinilalkohol, delimično hidrolizovan;
Titan- dioksid;
Talk;
Makrogol 3350;
Soja-lecitin.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC-Aluminijumski (Al/Al) blister sa 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AVE & VETMEDIC DOO BEOGRAD, Beograd-Čukarica, Petra Lekovića 6, sprat 3, stan 26

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Olpin, 5 mg, tableta:

Broj obnove dozvole: 000456244 2023 59010 007 000 515 021 04 001

Olpin, 10 mg, tableta:

Broj obnove dozvole: 000457703 2023 59010 007 000 515 021 04 001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 30.01.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 08.02.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2024.