

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
Onzapin[®], 5 mg, film tablete

▲
Onzapin[®], 10 mg, film tablete

INN: olanzapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Onzapin, 5 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 5 mg olanzapina.

Onzapin, 10 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 10 mg olanzapina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, bezvodna i soja-
lecitin.

Onzapin, 5 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 116,6 mg laktoze, bezvodne.

Jedna film tableta sadrži 0,128 mg soja-lecitina.

Onzapin, 10 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 233,2 mg laktoze, bezvodne.

Jedna film tableta sadrži 0,256 mg soja-lecitina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Onzapin, 5 mg, film tablete:

Bele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete sa oznakom „O1” na jednoj strani.

Onzapin, 10 mg, film tablete:

Bele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete sa oznakom „O3” na jednoj strani.

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 početni odgovor na terapiju.

Olanzapin je indikovano u terapiji umerenih do teških maničnih epizoda.

Olanzapin je indikovano u prevenciji relapsa kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem, čije su manične epizode reagovala na terapiju olanzapinom (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

Shizofrenija: Preporučena početna doza olanzapina je 10 mg dnevno.

Manične epizode: Početna doza je 15 mg dnevno kao pojedinačna doza u monoterapiji ili 10 mg leka dnevno u kombinovanoj terapiji (videti odeljak 5.1).

Prevencija recidiva kod bipolarnog poremećaja: Preporučena početna doza olanzapina je 10 mg dnevno. Kod pacijenata koji su dobijali olanzapin za terapiju manične epizode, terapiju za prevenciju relapsa treba nastaviti uz primenu iste doze leka. Ukoliko dođe do pojave nove manične, mešovite ili depresivne epizode, terapiju olanzapinom treba nastaviti (uz prilagodavanje doze po potrebi), uz, ukoliko je klinički indikovano, dodatnu terapiju za kontrolu simptoma.

Za vreme terapije shizofrenije, manične epizode i prevencije recidiva kod bipolarnog poremećaja, dnevnu dozu treba prilagoditi prema individualnom odgovoru pacijenta na terapiju, u rasponu doza leka od 5 do 20 mg dnevno. Povećanje doze iznad preporučene početne doze, savetuje se samo nakon odgovarajuće kliničke procene i generalno treba da se sprovede u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin se može uzimati bez obzira na obrok, s obzirom na to da prisustvo hrane ne utiče na resorpciju ovog leka. Prilikom prekida terapije olanzapinom, potrebno je razmotriti postepeno smanjivanje doze.

Posebne populacije

Stariji pacijenti Ne preporučuje se rutinska primena manje početne doze (5 mg dnevno), ali je treba razmotriti kod pacijenata od 65 godina i starijih, kada kliničko stanje to opravdava (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Potrebno je razmotriti primenu manje početne doze (5 mg) kod ovih pacijenata. U slučaju umerene insuficijencije jetre (ciroza, *Child-Pugh* klase A ili B), početna doza treba da iznosi 5 mg i može se povećati samo uz mere opreza.

Pušači

Nije potrebno posebno prilagođavanje početnih doza ni doznih raspona kod nepušača, u odnosu na pušače. Pušenje može indukovati metabolizam olanzapina. Preporučuje se klinički nadzor, a 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, stariji pacijenti, status nepušača) potrebno je razmotriti primenu manje početne doze. Povećanje doze, kada je indikovano, treba da bude konzervativno 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 zbog nedostatka odgovarajućih 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 olanzapin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti kod kojih postoji rizik od pojave glaukoma zatvorenog ugla.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tokom terapije antipsihoticima do poboljšanja kliničkog stanja pacijenta može proći nekoliko dana do nekoliko nedelja. Pacijente treba pažljivo pratiti tokom ovog perioda.

Psihoze povezane sa demencijom i/ili poremećajima ponašanja

Olanzapin se ne preporučuje u terapiji psihoze povezane sa demencijom i/ili poremećajima ponašanja zbog povećane smrtnosti i rizika od javljanja cerebrovaskularnih neželjenih događaja. U placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (u trajanju od 6-12 nedelja) kod starijih pacijenata (prosečnog životnog doba 78 godina) sa psihozom povezanom sa demencijom i/ili poremećajem ponašanja, došlo je do dvostrukog povećanja incidence smrtnog ishoda kod pacijenata lečenih olanzapinom u odnosu na placebo grupu (3,5 % u odnosu na 1,5 %). Veća učestalost smrtnog ishoda nije bila povezana sa dozom olanzapina (prosečna dnevna doza je bila 4,4 mg) ili dužinom terapije. Predisponirajući faktori rizika koji mogu uticati na povećanu učestalost smrtnog ishoda kod ove grupe pacijenata uključuju životno doba >65 godina, disfagiju, sedaciju, malnutriciju i dehidraciju, plućna oboljenja (npr. pneumonija, sa ili bez aspiracije) ili istovremenu upotrebu benzodiazepina. Međutim, učestalost smrtnog ishoda je bila veća kod pacijenata lečenih olanzapinom u odnosu na placebo grupu nezavisno od prisustva faktora rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima primećeni su cerebrovaskularni neželjeni događaji (npr. moždani udar, prolazni ishemijski napad), uključujući i one sa smrtnim ishodom. Učestalost cerebrovaskularnih neželjenih događaja kod pacijenata lečenih olanzapinom u odnosu na placebo grupu bila je 3 puta veća (1,3 % u odnosu na 0,4 %). Svi ispitanici u obe grupe kod kojih su se javili cerebrovaskularni neželjeni događaji su imali prisutne faktore rizika. Životno doba > 75 godina i vaskularna/mešovita demencija su identifikovani kao faktori rizika za pojavu cerebrovaskularnih neželjenih događaja tokom terapije olanzapinom. Efikasnost olanzapina nije utvrđena u ovim kliničkim ispitivanjima.

Parkinsonova bolest

Ne preporučuje se upotreba olanzapina u terapiji psihoza povezanih sa dopaminskim agonistima kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. Tokom kliničkih studija, primećeno je pogoršanje simptomatologije Parkinsonove bolesti i halucinacija koje se javljalo veoma često i mnogo učestalije nego kod pacijenata u placebo grupi (videti odeljak 4.8), a olanzapin nije bio efektivniji od placeba u terapiji psihotičnih simptoma. U ovim ispitivanjima, pacijenti su inicijalno morali da budu stabilizovani na najmanjoj efektivnoj dozi antiparkinsonika (dopaminskog agonista) i da ostanu na istom antiparkinsoniku i dozi tokom trajanja studije. Olanzapin je uveden u terapiju u dozi od 2,5 mg leka dnevno i titriran do maksimalnih 15 mg dnevno na osnovu procene ispitivača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje je povezano sa primenom antipsihotika. U retkim slučajevima se javljao i prilikom terapije olanzapinom. Kliničke manifestacije NMS su hiperpireksija, rigidnost mišića, izmenjen mentalni status i znaci nestabilnosti autonomnog nervnog sistema (nepravilan puls ili poremećaj krvnog pritiska, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatno može biti povišena kreatin fosfokinaza, ili se može javiti mioglobinurija (rabdomioliza) i akutna insuficijencija bubrega. Ukoliko se kod pacijenta razviju znaci i simptomi koji ukazuju na NMS ili je prisutna neobjašnjivo visoka telesna temperatura bez prisutnih drugih dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti sa primenom svih antipsihotika, uključujući i

olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes

Povremeno se javljala hiperglikemija i/ili pojava ili pogoršanje dijabetesa povremeno udruženo sa ketoacidozom ili komom, uključujući i smrtne slučajeve (videti odeljak 4.8). U nekim slučajevima, primećeno je prethodno povećanje telesne mase koje može biti predisponirajući faktor.

Savetuje se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa aktuelnim vodičima za antipsihotičnu terapiju, npr. merenje koncentracije glukoze u krvi na početku lečenja, zatim 12 nedelja nakon otpočinjanja terapije olanzapinom i nakon toga na godinu dana. Pacijente koji su na terapiji antipsihoticima, uključujući i lek Onzapin, treba pratiti u slučaju da se jave znaci i simptomi hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost) a pacijente sa dijabetes melitusom ili sa faktorima rizika za njegov nastanak treba redovno kontrolisati u slučaju da dođe do pogoršanja kontrole glikemije. Telesnu masu treba redovno pratiti, npr. na početku terapije, zatim nakon 4, 8 i 12 nedelja nakon otpočinjanja terapije olanzapinom i nakon toga jednom u tri meseca.

Promene koncentracije lipida

Neželjene promene koncentracije lipida primećene su kod pacijenata lečenih olanzapinom u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 4.8). Promene lipidnog statusa treba regulisati u skladu sa kliničkom praksom, posebno kod pacijenata sa dislipidemijom i kod pacijenata kod kojih postoji rizik da se razvije poremećaj lipida. Kod pacijenata koji su na terapiji antipsihoticima, uključujući i lek Onzapin, lipidni status treba redovno pratiti u skladu sa aktuelnim vodičima za antipsihotičnu terapiju, npr. na početku terapije olanzapinom, zatim 12 nedelja nakon započinjanja terapije i nakon toga na svakih 5 godina.

Antiholinergička aktivnost

Olanzapin je pokazao antiholinergičku aktivnost *in vitro*, ali iskustvo tokom kliničkih ispitivanja je pokazalo malu učestalost povezanih događaja. Ipak, kliničko iskustvo sa primenom olanzapina kod pacijenata sa pratećim oboljenjem je ograničeno, pa se savetuje oprez prilikom propisivanja leka pacijentima sa hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i sličnim stanjima.

Funkcija jetre

Prolazno asimptomatsko povećanje vrednosti aminotransferaza jetre, alanin transferaze (ALT), aspartat transferaze (AST) se često javljaju naročito na početku terapije. Savetuje se oprez kao i organizacija praćenja kod pacijenata sa povišenim vrednostima ALT i/ili AST, kod pacijenata sa znacima i simptomima oštećenja jetre, kod pacijenata sa preegzistirajućim stanjima povezanim sa ograničenom funkcionalnom rezervom jetre i kod pacijenata koji su na terapiji potencijalno hepatotoksičnim lekovima. U slučaju povećanja vrednosti ALT i/ili AST tokom terapije, pacijenta treba pažljivo pratiti i razmotriti smanjenje doze. U slučajevima gde je dijagnostikovano hepatitis (uključujući hepatocelularna, holestatska ili mešovita oštećenja jetre) terapiju olanzapinom treba prekinuti.

Neutropenija

Treba biti oprezan kod pacijenata sa malim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kog razloga, kod pacijenata koji primaju terapiju lekovima za koje je poznato da izazivaju neutropeniju, kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju podatak o ranijoj depresiji/toksičnosti koštane srži izazvane lekovima, kod pacijenata sa depresijom koštane srži uzrokovane već postojećim oboljenjem, terapijom zračenjem ili hemioterapijom i kod pacijenata sa hipereozinofilnim stanjem ili mijeloproliferativnim oboljenjem. Neutropenija se često javljala kada su olanzapin i valproat korišćeni istovremeno u terapiji (videti odeljak 4.8).

Prekid terapije

Retko ($\geq 0,01$ % do $< 0,1\%$) su se javljali akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje prilikom naglog prekida terapije.

QT interval

Tokom kliničkih ispitivanja, klinički značajno produženje QTc intervala (*Fridericia* QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [msec] u bilo koje vreme nakon početnog merenja kod pacijenata kod kojih je početna izmerena vrednost QTcF < 500 msec), se povremeno javljalo (0,1% do 1 %) kod pacijenata na terapiji olanzapinom, bez značajnih razlika u pridruženim kardiovaskularnim događajima u poređenju sa placebo. Međutim, treba biti oprezan kada se olanzapin propisuje sa lekovima za koje se zna da produžavaju QTc interval, posebno kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa kongenitalnim sindromom produženog QT intervala, kongestivnom srčanom insuficijencijom, srčanom hipertrofijom, hipokalemijom ili hipomagnezemijom.

Tromboembolija

Slučajevi vremenski povezane terapije olanzapinom sa javljanjem venske tromboembolije prijavljivani su povremeno ($\geq 0,1\%$ i < 1 %). Uzročna povezanost između pojave venske tromboembolije i terapije olanzapinom nije ustanovljena. Međutim, kako pacijenti koji boluju od shizofrenije 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.

Opšta aktivnost CNS-a

Uzimajući u obzir primarno dejstvo olanzapina na CNS (centralni nervni sistem), treba biti obazriv kada se olanzapin primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima sa centralnim dejstvom i alkoholom. Pošto u *in vitro* uslovima ispoljava antagonističko dejstvo dopaminu, olanzapin može antagonizovati dejstvo direktnih i indirektnih dopaminskih agonista.

Konvulzije

Olanzapin treba oprezno koristiti kod pacijenata sa ranijim konvulzijama ili kod pacijenata koji su pod uticajem faktora rizika koji mogu sniziti prag za pojavu konvulzija. Prijavljeno je da se napadi javljaju povremeno kod pacijenata na terapiji olanzapinom. U većini ovih slučajeva, kod pacijenata su prijavljeni ranije konvulzije napadi ili faktori rizika za pojavu napada.

Tardivna diskinezija

U komparativnim studijama koje su trajale do godinu dana, olanzapin je doveo do statistički značajno manje učestalosti javljanja iznenadnih diskinezija. Međutim, rizik od pojave tardivne diskinezije se povećava sa dužinom trajanja terapije, pa ukoliko se jave znaci i simptomi tardivne diskinezije kod pacijenata na olanzapinu, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze ili prekida terapije. Ovi simptomi se mogu privremeno pogoršati ili čak pojačati nakon prekida terapije.

Posturalna hipotenzija

Posturalna hipotenzija se nečesto javljala kod starijih pacijenata lečenih olanzapinom u kliničkim studijama. Kao i prilikom primene drugih antipsihotika, preporučljivo je periodično merenje krvnog pritiska kod pacijenata starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt

Nakon stavljanja leka u promet prijavljivani su događaji iznenadne srčane smrti kod pacijenata na

olanzapinu. U retrospektivnoj opservacionoj kohortnoj studiji, rizik od pretpostavljene srčane smrti kod pacijenata lečenih olanzapinom je u proseku dva puta veći u odnosu na pacijente koji nisu upotrebljavali antipsihotik. U studiji, rizik od primene olanzapina je bio uporediv sa rizikom atipičnih antipsihotika, uključenih u zajedničko ispitivanje.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indikovano u terapiji kod dece i adolescenata. Studije na pacijentima uzrasta od 13 do 17 godina su pokazale različite neželjene reakcije, uključujući povećanje telesne mase, promene metaboličkih parametara i povećane koncentracije prolaktina (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Laktoza

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

Soja-lecitin

Ovaj lek sadrži soja-lecitin. U slučaju alergije na kikirikijevo ili sojino ulje ne koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih .

Potencijalne interakcije koje utiču na olanzapin

Pošto se olanzapin metaboliše putem CYP1A2, supstance koje mogu specifično da indukuju ili inhibiraju ovaj izoenzim mogu uticati na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može biti indukovano pušenjem i primenom karbamazepina, što može dovesti do smanjenja koncentracije olanzapina. Primećeno je samo blago do umereno povećanje klirensa olanzapina. Kliničke posledice su verovatno ograničene, ali preporučuje se kliničko praćenje i treba razmotriti potrebu za povećanjem doze olanzapina ukoliko je to potrebno (videti odeljak 4.2).

Inhibicija CYP1A2

Dokazano je da fluvoksamin, kao specifični inhibitor CYP1A2, značajno inhibiše metabolizam olanzapina. Srednje povećanje vrednosti C_{max} olanzapina nakon primene fluvoksamina je bilo 54% kod žena nepušača i 77% kod muškaraca pušača. Srednje povećanje vrednosti PIK olanzapina je bilo 52% u prvoj i 108% u drugoj grupi. Treba razmotriti primenu manje početne doze olanzapina kod pacijenata koji koriste fluvoksamin ili bilo koji drugi CYP1A2 inhibitor, kao što je ciprofloksacin. Treba razmotriti smanjenje doze olanzapina ukoliko se započinje terapija sa CYP1A2 inhibitorom.

Smanjenje biorasploživosti

Aktivni ugalj smanjuje biorasploživost oralno primenjenog olanzapina za 50-60% i treba ga uzeti najmanje 2 sata pre ili posle olanzapina.

Fluoksetin (CYP2D6 inhibitor), pojedinačna doza antacida (aluminijum, magnezijum) ili cimetidina nije pokazala značajno dejstvo na farmakokinetiku olanzapina.

Moguće dejstvo olanzapina na druge lekove

Olanzapin može antagonizovati dejstvo direktnih i indirektnih dopaminskih agonista.

Olanzapin ne inhibira dejstvo glavnih izoenzima CYP450 *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zbog toga se ne očekuju posebne interakcije kao što je i potvrđeno kroz *in vivo* studije u kojima nije dokazana inhibicija metabolizma sledećih aktivnih supstanci: tricikličnih antidepresiva (koji se metabolišu uglavnom preko CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

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

Terapijsko praćenje koncentracije valproata u plazmi nije pokazao da je potrebno prilagođavanje doze valproata nakon paralelnog uvođenja olanzapina.

Opšta aktivnost CNS-a

Potreban je oprez kod pacijenata koji konzumiraju alkohol ili primaju lekove koji mogu izazvati 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 kada 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 na trudnicama. 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 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 ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome obustave koji mogu da variraju po težini i trajanju nakon porođaja. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja uzimanja hrane. U skladu sa tim, novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

U studiji sprovedenoj kod zdravih dojilja pokazano je da se olanzapin izlučuje u majčino mleko. Prosečna izloženost novorođenčeta (mg/kg) u stanju ravnoteže je procenjena na 1,8% doze olanzapina koju je primala majka (mg/kg). Pacijentkinje treba savetovati da ne doje ukoliko su na terapiji olanzapinom.

Plodnost

Nije poznat uticaj olanzapina na plodnost (videti odeljak 5.3 za podatke iz pretklinike).

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 pospanost i vrtoglavicu, pacijenti moraju da budu oprezni pri rukovanju mašinama i upravljanju vozilima.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Odrasli

Najčešće prijavljene neželjene reakcije (zapažene kod $\geq 1\%$ pacijenata) povezane sa primenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima su bile somnolencija, povećanje telesne mase, eozinofilija, povećane koncentracije prolaktina, holesterola, glukoze i triglicerida (videti odeljak 4.4.), glukozurija, povećanje apetita, vrtoglavica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (videti odeljak 4.4.), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergička dejstva, prolazno asimptomatsko povećanje koncentracije hepatičkih transaminaza (videti odeljak 4.4.), osip, astenija, umor, povišena telesna temperatura, artralgiya, povećane vrednosti alkalne fosfataze, velike vrednosti gama-glutamyltransferaze, visoka koncentracija mokraćne kiseline, visoka koncentracija kreatin fosfokinaze i edem.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća tabela daje prikaz neželjenih reakcija i laboratorijskih ispitivanja dobijenih iz spontanijh prijava i iz kliničkih ispitivanja. U okviru svake grupe po učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti (od ozbiljnih ka manje ozbiljnim).

Učestalost se definiše kao: veoma često ($\geq 10\%$), često (≥ 100 do < 1000), povremeno (≥ 1000 do < 10000), retko (≥ 10000 do < 100000), veoma retko (< 100000), nepoznata učestalost (ne može se proceniti iz raspoloživih 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	Povećanje koncentracije holesterola ^{2,3} Povećanje koncentracije glukoze ⁴ Povećanje koncentracije triglicerida ^{2,5} Glikozurija Povećan apetit	Nastanak ili pogoršanje dijabetesa, ponekad 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	Neuroleptički maligni sindrom (videti odeljak 4.4) ¹² Simptomi obustave ^{7,12}	

			konvulzije ili faktori rizika za pojavu konvulzija ¹¹ Distonija (uključujući i okulogiraciju) ¹¹ Tardivna diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Mucanje ¹¹ Sindrom nemirnih nogu ¹¹		
Kardiološki poremećaji			Bradikardija Produženje QT _c intervala (videti odeljak 4.4)	Ventrikularna tahikardija/fibrilacija, iznenadna smrt (videti odeljak 4.4) ¹¹	
Vaskularni poremećaji	Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (uključujući emboliju pluća 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 Hipersalivacija ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Hepatobilijarni poremećaji		Prolazni, asimptomatski porast transaminaza jetre (ALT, AST), posebno na početku lečenja (videti odeljak 4.4)		Hepatitis (uključujući hepatocelularno, holestatsko ili mešovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i		Osip	Fotosenzitivne reakcije		Teške alergijske

potkožnog tkiva			Alopecija		reakcije kao što je DRESS sindrom (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom</i>)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Urinarna inkontinencija, Retencija urina, Urinarna urgencija ¹¹		
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja					Neonatalni sindrom obustave leka (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Eretilna disfunkcija kod muškaraca Smanjeni 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 Edemi Povišena telesna temperatura ¹			
Ispitivanja	Povećan nivo prolaktina u plazmi ⁸	Povećanje koncentracije alkalne fosfataze ¹⁰ Visoka koncentracija kreatin fosfokinaze ¹¹ Visoka koncentracija gama-glutamil transferaze ¹⁰	Povećanje koncentracije ukupnog bilirubina		

¹ Klinički značajno povećanje telesne mase uočeno je u svim početnim kategorijama indeksa telesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI). Nakon kratkotrajne terapije (medijana trajanja 47 dana) povećanje telesne mase $\geq 7\%$ u odnosu na početnu telesnu masu je bilo veoma često (22,2%), $\geq 15\%$ je bilo često (4,2%) i $\geq 25\%$ je bilo 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 (redom 64,4%, 31,7% odnosno 12,3%).

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

³ Zabeleženi u slučaju normalnih vrednosti natašte pre početka terapije ($< 5,17$ mmol/L) koji se povećavaju do visokih ($\geq 6,2$ mmol/L). Promene ukupne koncentracije holesterola natašte od granične vrednosti na početku terapije ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/L) do visokih ($\geq 6,2$ mmol/L) su bile veoma česte.

⁴ Zabeleženo u slučaju normalnih vrednosti natašte pre početka terapije ($< 5,56$ mmol/L) koji se povećavaju do visokih (≥ 7 mmol/L). Promene koncentracije glukoze natašte od granične vrednosti na početku ispitivanja ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/L) do visokih (≥ 7 mmol/L) su bile veoma česte.

⁵ Zabeleženo u slučaju normalnih vrednosti natašte pre početka terapije ($< 1,69$ mmol/L) koje se povećavaju do visokih ($\geq 2,26$ mmol/L). Promene koncentracije triglicerida natašte od granične vrednosti na početku ispitivanja ($\geq 1,69 - < 2,26$ mmol/L) do visokih ($\geq 2,26$ mmol/L) su bile veoma česte.

⁶ U kliničkim studijama učestalost javljanja parkinsonizma i distonije kod pacijenata lečenih olanzapinom je bila brojčano veća u kliničkim studijama ali ne i statistički značajno različita od placeba. Pacijenti lečeni olanzapinom su imali 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, trenutno se ne može zaključiti da olanzapin manje izaziva tardivnu diskineziju i/ili druge tardivne ekstrapiramidalne sindrome.

⁷ Nakon naglog prekida terapije olanzapinom prijavljeni su akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje kada se terapija olanzapinom naglo prekine.

⁸ U 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 očekivane. Kod većine ovih pacijenata povećanje je generalno bilo blago, i ostalo je manje od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona..

⁹ Neželjeno dejstvo zapaženo tokom kliničkih ispitivanja u Integrisanoj bazi podataka za olanzapin

¹⁰ Kao što je procenjeno putem izmerenih vrednosti iz kliničkih ispitivanja pomoću Integrisane baze 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 klinički značajne neželjene reakcije, poput povećanja telesne mase, koncentracije glukoze, vrednosti ukupnog/LDL/HDL holesterola ili koncentracije triglicerida se povećavao tokom vremena. Kod odraslih pacijenata koji su završili terapiju u trajanju od 9-12 meseci, stepen prosečnog povećanja koncentracije glukoze se usporio nakon približno 6 meseci.

Dodatne informacije kod posebnih populacija

U kliničkim ispitivanjima kod starijih pacijenta sa demencijom, terapija olanzapinom je dovela do veće učestalosti smrtnih ishoda i cerebrovaskularnih neželjenih reakcija u poređenju sa placebom (videti odeljak 4.4). Veoma česte neželjene reakcije povezane sa primenom olanzapina kod ove grupe pacijenata su bile neuobičajen hod i padanje. Često su se javljali pneumonija, povišena telesna temperatura, letargija, eritem, vizuelne halucinacije i urinarna inkontinencija.

U kliničkim ispitivanjima 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 jednom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa bipolarnom manijom, kombinovana terapija valproatom i olanzapinom dovela je do neutropenije sa incidencom od 4,1%; faktor koji je potencijalno mogao doprineti ovome je visoka koncentracija valproata u plazmi. Olanzapin primenjen sa litijumom ili valproatom doveo je do povećanja ($\geq 10\%$) učestalosti pojave tremora, suvih usta, povećanja apetita i povećanja telesne mase. Poremećaj govora je takođe često primećen. Tokom terapije olanzapinom u kombinaciji sa litijumom ili divalproksom, povećanje telesne mase $\geq 7\%$ u odnosu na osnovnu telesnu masu javilo se kod 17,4% pacijenata tokom akutne terapije (do 6 nedelja). Dugotrajna terapija olanzapinom (do 12 meseci) radi prevencije relapsa kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem je dovela do povećanja telesne mase $\geq 7\%$ od početne vrednosti kod 39,9% pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indikovano u terapiji kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nema sprovedenih kliničkih studija dizajniranih za poređenje adolescenata sa odraslim, podaci iz studija na adolescentima su upoređeni sa onima iz studija na odraslim pacijentima.

Sledeća tabela sumira neželjene reakcije prijavljene sa većom učestalošću kod adolescenata (uzrasta 13-17 godina) nego kod odraslih pacijenata ili neželjene reakcije otkrivene tokom kratkotrajnih kliničkih ispitivanja kod adolescenta. Klinički značajno povećanje telesne mase ($\geq 7\%$) se izgleda pojavljuje češće kod adolescenata u poređenju sa odraslima pri sličnoj izloženosti 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 prema opadajućem redosledu 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 , povećane koncentracije triglicerida ¹⁴ , povećan apetit <i>Često:</i> povećane koncentracije holesterola ¹⁵
Poremećaji nervnog sistema <i>Veoma često:</i> sedacija (uključujući hipersomniju, letargiju i somnolenciju)
Gastrointestinalni poremećaji <i>Često:</i> Suva usta
Hepatobilijarni poremećaji <i>Veoma često:</i> povećane vrednosti transaminaza jetre (ALT/AST; videti odeljak 4.4)
Analize <i>Veoma često:</i> smanjenje koncentracije ukupnog bilirubina, povećanje koncentracije GGT, povećane koncentracije 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 leku (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.

¹⁴Zabeleženo u slučaju normalnih vrednosti natašte pre početka terapije ($< 1,016$ mmol/L) koje se povećavaju do visokih ($\geq 1,467$ mmol/L). Promene vrednosti triglicerida natašte od graničnih vrednosti pre početka terapije ($\geq 1,016 - 1,467$ mmol/L) do visokih ($\geq 1,467$ mmol/L).

¹⁵Često su zabeležene promene koncentracije ukupnog holesterola od normalnih, na početku terapije ($< 4,39$ mmol/L) do visokih ($\geq 5,17$ mmol/L). Promene koncentracije ukupnog holesterola natašte od graničnih vrednosti pre početka terapije ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/L) do visokih ($\geq 5,17$ mmol/L) bile su veoma česte.

¹⁶Povećanje koncentracije prolaktina u plazmi je primećeno 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

Znaci i simptomi predoziranja

Veoma česti simptomi kod predoziranja (učestalost $> 10\%$) obuhvataju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidalne simptome i smanjen stepen svesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posledice predoziranja obuhvataju delirijum, konvulzije, komu, mogući neuroleptički maligni sindrom, depresiju disanja, aspiraciju, hipertenziju ili hipotenziju, srčane aritmije ($< 2\%$ slučajeva predoziranja) i kardiopulmonarni zastoj. Prijavljeni su smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri dozi od 450 mg ali je bilo i slučajeva preživljavanja nakon akutnog predoziranja sa približno 2 g olanzapina primenjenog oralnim putem.

Terapija predoziranja

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indikovane standardni postupci za terapiju predoziranja (npr. lavaža želuca, primena aktivnog uglja). Pokazano je da istovremena primena aktivnog uglja smanjuje oralnu bioraspoloživost olanzapina za 50 do 60%.

Simptomatsko lečenje i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući lečenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa, kao i održavanje disajne funkcije. Ne treba

primenjivati epinefrin, dopamin i druge simpatomimetike sa beta-agonističkom aktivnošću pošto stimulacija beta receptora može pogoršati hipotenziju. Za otkrivanje mogućih aritmija neophodno je kardiovaskularno praćenje. Strogi medicinski nadzor i praćenje treba nastaviti sve do potpunog oporavka pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: N05AH03

Farmakodinamsko dejstvo

Olanzapin ima antipsihotično i antimanično dejstvo, deluje kao stabilizator rasuloženja i ima širok farmakološki profil, delujući preko velikog broja različitih receptora.

U pretkliničkim ispitivanjima, 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. Bihevioralna ispitivanja na životinjama koje su dobijale olanzapin, pokazala su antagonizam prema 5HT, dopaminskim i holinergičkim receptorima, u skladu sa profilom vezivanja za receptore. Olanzapin je *in vitro* ispoljio veći afinitet za serotoninske 5HT₂ receptore u odnosu na dopaminske D₂ receptore, kao i veći afinitet za 5HT₂ nego za D₂ receptore u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje okidanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, dok je imao mali uticaj na strijatne (A9) puteve uključene motornu funkciju. Olanzapin je smanjio odgovor uslovljenog izbegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičnu aktivnost leka, primenjen u dozama manjim od onih koje izazivaju katalepsiju, koja ukazuje na motorička neželjena dejstva. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor kod „anksiolitičkog“ testa.

Pozitronskom emisionom tomografijom (engl. *Positron Emission Tomography*, PET), kod zdravih dobrovoljaca, olanzapin, dat u pojedinačnim dozama od 10 mg, pokazao je veći afinitet ka serotoninskim 5HT_{2A} od dopaminskih D₂ receptora. Pored toga, studija snimanja rađena pojedinačnom fotonomskom emisionom kompjuterizovanom tomografijom (engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) otkrila je da je kod pacijenata sa shizofrenijom koji su odreagovali na olanzapin bilo zauzeto manje strijatnih D₂ receptora nego kod pacijenata koji su reagovali na neke druge antipsihotike ili risperidon, a uporedivo u odnosu na pacijente koji su dobro reagovali na terapiju klozapinom.

Klinička efikasnost

U obe placebo kontrolisane studije, kao i u dve od tri uporedne kontrolisane studije na preko 2900 pacijenata sa shizofrenijom kod kojih su bili prisutni i pozitivni i negativni simptomi bolesti, olanzapin je doveo do statistički značajnog poboljšanja kako negativnih, tako i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slepom, uporedivom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i sličnih poremećaja, koje je uključivalo 1481 pacijenta sa različitim stepenom pratećih depresivnih simptoma (početna srednja vrednost iznosi 16,6 na *Montgomery-Asberg* skali procene depresije), prospektivna sekundarna analiza podataka promene skora raspoloženja od početnih do krajnjih procena, pokazala je statistički značajno poboljšanje ($p=0,001$) favorizujući olanzapin (-6,0) u odnosu na haloperidol (-3,1).

Kod pacijenata sa maničnim ili mešovitim epizodama bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao superiornost u odnosu na placebo i valproat- seminatrijum (divalproeks) u ublažavanju simptoma manije tokom 3 nedelje. Olanzapin je takođe pokazao uporedivu efikasnost sa haloperidolom u pogledu udela pacijenata kod kojih je postignuta remisija simptoma manije i depresije nakon 6 i 12 nedelja. U studiji kombinovane terapije kod pacijenata koji su primali litijum ili valproat najmanje 2 nedelje,

uvođenje olanzapina u dozi od 10 mg (istovremena terapija sa litijumom ili valproatom) dovelo je do značajnijeg smanjenja simptoma manije u poređenju sa uticajima litijuma ili valproata primenjenih u monoterapiji posle 6 nedelja.

U 12-to mesečnoj studiji prevencije ponovne pojave maničnih epizoda koja je obuhvatala pacijente na terapiji olanzapinom kod kojih je došlo do remisije, a koji su zatim nasumično podeljeni u placebo i grupe na olanzapinu, olanzapin je pokazao statistički značajnu superiornost nad placebo grupom u prevenciji ponovljenih bipolarnih poremećaja. Olanzapin je takođe pokazao statistički značajnu prednost u odnosu na placebo kako kod prevencije ponovljenih maničnih tako i kod ponovljenih epizoda depresije.

U drugoj 12-to mesečnoj studiji prevencije ponovne pojave maničnih epizoda koja je obuhvatala pacijente na kombinaciji olanzapina i litijuma kod kojih je došlo do remisije, a koji su zatim nasumično podeljeni u dve grupe od kojih je jedna primala olanzapin, a druga litijum u monoterapiji, olanzapin nije bio statistički inferiorniji u odnosu na litijum u prevenciji ponovljenih bipolarnih poremećaja (olanzapin 30,0%, litijum 38,3%; $P = 0,055$).

U 18-to mesečnoj studiji kod pacijenata sa manijom ili mešovitim epizodama, koji su stabilizovani kombinovanom terapijom olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litijum ili valproat), dugotrajna primena olanzapina u kombinaciji sa litijumom ili valproatom nije bila statistički značajno efikasnija od monoterapije litijumom ili valproatom u odlaganju relapsa bipolarnog poremećaja definisanog prema (dijagnostičkim) kriterijumima sindroma.

Pedijatrijska populacija

Podaci o efikasnosti iz kontrolisanih ispitivanja kod adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkoročna ispitivanja kod shizofrenije (6 nedelja) i manije povezane sa bipolarnim poremećajem (3 nedelje), uključujući tako manje od 200 adolescenata. Olanzapin je primenjivan u promenljivoj početnoj dozi od 2,5 mg koja se povećavala do 20 mg dnevno. Tokom terapije olanzapinom, adolescenti su značajno više dobili na telesnoj masi u poređenju sa odraslim pacijentima. Promene ukupnog holesterola natašte, LDL holesterola, triglicerida i prolaktina (videti odeljak 4.4. i 4.8) takođe su bile veće kod adolescenata nego kod odraslih. Nema kontrolisanih podataka o održavanju terapijskog dejstva, kao ni o dugoročnoj bezbednosti (videti odeljak 4.4 i 4.8). Podaci o dugoročnoj bezbednosti primene ograničeni su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontrolisanih ispitivanja (videti odeljak 4.4 i 4.8).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Olanzapin se dobro resorbuje nakon oralne primene, postizući maksimalne koncentracije u plazmi tokom 5 do 8 sati. Hrana ne utiče na resorpciju. Apsolutna bioraspoloživost oralno primenjenog leka u odnosu na intravenski primenjen lek nije utvrđena.

Distribucija

Stepen vezivanja olanzapina za proteine plazme iznosi otprilike 93% u rasponu koncentracija od otprilike 7 do otprilike 1000 nanograma/mL. Olanzapin se primarno vezuje za albumin i alfa₁-kiselii glikoprotein.

Biotransformacija

Olanzapin se metaboliše u jetri procesima konjugacije i oksidacije. Glavni metabolit u cirkulaciji je 10-N- glukuronid, koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Citohromi P450-CYP1A2 i P450- CYP2D6 učestvuju u stvaranju N-desmetil i 2-hidroksimetil metabolita, koji ispoljavaju značajno manju farmakološku aktivnost od olanzapine, kako je pokazano u *in vivo* u studijama na životinjama.

Predominantna aktivnost potiče od matične supstance, olanzapina.

Eliminacija

Nakon oralne primene, srednje terminalno poluvreme eliminacije olanzapina kod zdravih dobrovoljaca varira u zavisnosti od godina i pola.

Kod zdravih starijih (65 godina i stariji) ispitanika u odnosu na mlađe ispitanike, prosečno poluvreme eliminacije bilo je produženo (51,8 prema 33,8 sati (h)), a klirens je bio smanjen (17,5 L/h u odnosu na 18,2 L/h). Farmakokinetička varijabilnost uočena kod starijih nalazi se u istom rasponu kao kod mladih ispitanika. Pri primeni leka kod 44 pacijenta starija od 65 godina sa shizofrenijom, u doziranju od 5 do 20 mg lekodnevno nije zapažen različit profil neželjenih dejstava.

Kod žena je, u poređenju sa muškarcima, srednje poluvreme eliminacije bilo nešto duže (36,7 prema 32,3 sata) i klirens je bio smanjen (18,9 prema 27,3 L/h). Ipak, olanzapin je (u dozi od 5 do 20 mg) pokazao uporediv bezbednosni profil kod žena (n=467) kao i kod muškaraca (n=869).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 mL/min) u poređenju sa zdravim ispitanicima, nije bilo značajne razlike u srednjem poluvremenu eliminacije (37,7 u odnosu na 32,4 sata) ili klirensu (21,2 L/h u odnosu na 25,0 L/h). Ispitivanje masenog balansa (engl. *Mass balance study*) pokazalo je da se približno 57% radioaktivno obeleženog olanzapina izluči urinom, uglavnom u obliku metabolita.

Oštećenje funkcije jetre

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

Pušači

Kod nepušača u odnosu na pušače (muškarci i žene) srednje poluvreme eliminacije je bilo produženo (38,6 prema 30,4 sata) a klirens je bio smanjen (18,6 L/h prema 27,7 L/h).

Klirens olanzapina u plazmi je manji kod starijih pacijenata u odnosu na mlađe, kod žena u odnosu na muškarce i kod nepušača u odnosu na pušače. Ipak, značaj uticaja godišta, pola ili pušenja na klirens olanzapina i poluvreme eliminacije je mali u poređenju sa ukupnom varijabilnošću između pojedinaca.

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

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (uzrasta 13-17 godina): farmakokinetika olanzapina je slična kod adolescenata i odraslih. U kliničkim studijama, prosečna izloženost olanzapinu je približno 27% veća kod adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih uključuju manju prosečnu telesnu masu kao i manji broj pušača među adolescentima. Ovi faktori verovatno doprinose većoj prosečnoj izloženosti leku, uočenoj kod adolescenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost (nakon pojedinačne doze)

Znaci toksičnosti nakon oralne primene leka kod glodara bili su karakteristični za snažne neuroleptike i obuhvataju: hipoaktivnost, komu, tremor, kloničke konvulzije, salivacija i gubitak telesne mase. Medijana letalnih doza bila je približno 210 mg/kg (kod miševa) i 175 mg/kg (kod pacova). Doze do 100 mg/kg primenjene jednokratno kod pasa, su se dobro tolerisale, bez zabeleženih smrtnih ishoda. Klinički znaci su obuhvatali sedaciju, ataksiju, tremor, povećanje srčane frekvencije, otežano disanje, miozu i anoreksiju. Kod majmuna, pojedinačna oralna doza do 100 mg/kg dovela je do krajnje iznurenosti, a, pri većim dozama i do poremećaja svesti (polusvesnog stanja).

Toksičnost nakon ponovljenog doziranja

U ispitivanjima sprovedenim na miševima, koja su trajala do 3 meseca, i ispitivanjima na pacovima i psima, koja su trajala do 1 godine predominantni zabeleženi uticaji bili su depresija CNS-a, antiholinergička dejstva i periferni hematološki poremećaji. Razvila se tolerancija na depresiju CNS-a. Pri primeni velikih doza leka, parametri rasta su bili smanjeni. Reverzibilni uticaji konzistentni sa povišenim koncentracijama prolaktina kod pacova su uključivali smanjenje mase ovarijuma i uterusu, kao i morfološke promene vaginalnog epitela i mlečnih žlezda.

Hematološka toksičnost

Efekti na hematološke parametre su zapaženi kod svih vrsta, uključujući dozno-zavisno smanjenje cirkulišućih leukocita kod miševa i nespecifičnu redukciju cirkulišućih leukocita kod pacova; međutim, nije bilo dokaza o citotoksičnim uticajima na koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvila se kod nekoliko pasa koji su dobijali 8 ili 10 mg/kg olanzapina dnevno (Ukupna izloženost olanzapinu u ovim dozama (vrednost PIK) bila je 12 do 15 puta veća od one kod ljudi kada se primeni doza od 12 mg). Kod pasa sa citopenijom nije bilo neželjenih dejstava na progenitorske i proliferativne ćelije koštane srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije ispoljio teratogene uticaje. Sedacija je uticala na sposobnost parenja kod mužjaka pacova. Uticaj na cikluse estrusa zapažen je pri dozama od 1,1 mg/kg (3 puta veća od maksimalne doze kod ljudi), a doze od 3 mg/kg (9 puta veća od maksimalne doze kod ljudi) date pacovima uticale su na reproduktivne parametre. Kod mladunaca pacova koji su dobijali olanzapin, primećen je odložen fetalni razvoj i prolazno smanjenje aktivnosti potomstva.

Mutagenost

Olanzapin nije ispoljio mutageno ili klastogeno dejstvo u ispitivanjima kroz kompletan niz standardnih testova koji su uključivali test mutacije na bakterijskim ćelijama i *in vitro* i *in vivo* ispitivanja na sisarima.

Karcinogenost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, bezvodna;
Celuloza, mikrokristalna;
Krospovidon;
Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:
Opadry AMB White OY-B-28920, sastav:
Polivinil-alkohol;
Titan-dioksid (E 171);
Talk;
Soja-lecitin (E 322);
Ksantan guma (E 415).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Onzapin, 5 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister Al/Al (OPA/Al/PVC-aluminijumski blister) koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

Onzapin, 10 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister Al/Al (OPA/Al/PVC-aluminijumski blister) koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 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

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Onzapin, 5 mg, film tablete, 28x(5 mg):

515-01-00225-20-002

Onzapin, 10 mg, film tablet, 28x (10 mg):

515-01-00226-20-002

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

Datum prve dozvole: 10.05.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2020.