

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
Onzapin®, 15 mg, oralne disperzibilne tablete

▲
Onzapin®, 20 mg, oralne disperzibilne tablete

INN: olanzapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Onzapin, 15 mg, oralne disperzibilne tablete:

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 15 mg olanzapina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: 8,4 mg aspartama (E951).

Onzapin, 20 mg, oralne disperzibilne tablete:

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 20 mg olanzapina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: 11,2 mg aspartama (E951).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna disperzibilna tableta.

Onzapin, 15 mg: žute, okrugle, bikonveksne, oralne disperzibilne tablete sa utisnutom oznakom "O2" na jednoj strani, prečnika 9 mm.

Onzapin, 20 mg: žute, okrugle, bikonveksne, oralne disperzibilne tablete sa utisnutom oznakom "O3" na jednoj strani, prečnika 10 mm.

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 dobar početni odgovor na terapiju.

Olanzapin je indikovano za lečenje umerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indikovano za prevenciju relapsa kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagovale na terapiju olanzapinom (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

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

Epizoda manije: početna doza je 15 mg/dan kao pojedinačna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg/dan u kombinaciji sa drugim lekovima (videti odeljak 5.1).

Sprečavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza olanzapina je 10 mg/dan. Kod pacijenata koji su primali olanzapin za lečenje manične epizode, terapiju u cilju prevencije relapsa treba nastaviti istom dozom. U slučaju pojave nove epizode manije, depresije ili mešovitog poremećaja treba nastaviti terapiju olanzapinom (prilagoditi dozu ako je potrebno) uz dopunsku terapiju za lečenje poremećaja raspoloženja u skladu sa kliničkom slikom.

Tokom lečenja shizofrenije, epizode manije i prevencije relapsa kod bipolarnog poremećaja, dnevnu dozu leka treba prilagoditi prema individualnom kliničkom statusu pacijenta, u rasponu od 5 mg do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze, savetuje se samo posle odgovarajuće kliničke procene, a ne sme se sprovesti u intervalima kraćim od 24 h.

Olanzapin se može uzimati nezavisno od obroka, jer prisustvo hrane ne utiče na resorpciju leka. Prilikom prekida terapije olanzapinom, treba razmotriti postepeno smanjivanje doze.

Oralnu disperzibilnu tabletu leka Onzapin treba staviti u usta, gde će se ona veoma brzo raspasti pod dejstvom pljuvačke, pa se može lako progutati. Otežano je vađenje intaktne oralne disperzibilne tablete iz usta. Pošto je oralna disperzibilna tableta krhka, treba je uzeti odmah po otvaranju blistera. Osim toga, ona se može rastvoriti u punoj čaši vode ili drugog pića (sok od pomorandže ili jabuke, mleko, kafa) neposredno pre primene.

Oralna disperzibilna tableta i film tableta olanzapina su biološki ekvivalentne, sa sličnom brzinom i stepenom resorpcije. Za nju važe iste doze i ista učestalost primene kao i za tablete olanzapina. Oralne disperzibilne tablete olanzapina mogu se koristiti kao alternativa film tabletama olanzapina.

Posebne populacije

Starije osobe

Manja početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indikovana, ali treba je razmotriti prilikom primene leka kod pacijenata od 65 godina i starijih, kada klinički status to opravdava (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Kod ovih pacijenata, potrebno je razmotriti primenu manje početne doze (5 mg). U slučaju umerene insuficijencije jetre (ciroza, *Child-Pugh* klasa A ili B) početna doza treba da iznosi 5 mg olanzapina i može se povećati samo uz oprez.

Pušači

Početnu dozu i dozni opseg ne treba rutinski menjati za nepušače u odnosu na pacijente koji puše. Pušenje može indukovati metabolizam olanzapina. Preporučuje se kliničko praćenje i ukoliko je neophodno može se razmotriti povećanje doze olanzapina (videti odeljak 4.5).

Ako je prisutno više faktora koji mogu usporiti metabolizam (ženski pol, starije osobe, nepušači), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indikovano, treba da bude konzervativno kod takvih pacijenata.

Kada je potrebno povećati dozu u jačinama od 2,5 mg, treba primenjivati film tablete olanzapina.

(Videti odeljke 4.5 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena olanzapina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka adekvatnih podataka o bezbednosti i efikasnosti leka. Značajnije povećanje telesne mase, kao i promene koncentracije lipida i prolaktina, prijavljeni su u kratkotrajnim studijama kod adolescenata u poređenju sa ispitivanjima kod odraslih pacijenata (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 glaukoma zatvorenog ugla.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tokom primene antipsihotika potrebno je nekoliko dana do nekoliko nedelja da bi došlo do poboljšanja kliničkog stanja pacijenta. Tokom ovog perioda pacijente treba pažljivo pratiti.

Psihoze i/ili poremećaji ponašanja povezani sa demencijom

Primena olanzapina se ne preporučuje kod pacijenata sa psihozom i/ili poremećajima ponašanja povezanih sa demencijom, zbog povećanog mortaliteta i povećanog rizika od razvoja cerebrovaskularnih događaja. U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (trajanje ispitivanja 6-12 nedelja) kod starijih pacijenata (prosečna starost 78 godina) sa psihozom i/ili poremećajima ponašanja povezanih sa demencijom, zabeleženo je dvostruko povećanje incidence smrtnosti kod pacijenata lečenih olanzapinom, u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo (3,5% u poređenju sa 1,5%). Veća incidenca smrtnog ishoda nije bila povezana sa primenjenom dozom olanzapina (prosečna dnevna doza od 4,4 mg), kao ni sa dužinom primene leka. Predisponirajući faktori rizika koji mogu uticati na povećanu smrtnost u ovoj grupi pacijenata uključuju starosnu dob iznad 65 godina, disfagiju, sedaciju, malnutriciju i dehidrataciju, pulmonalna stanja (npr. pneumonija, sa ili bez aspiracije) ili istovremenu upotrebu benzodiazepina. Međutim, nezavisno od ovih faktora rizika, incidenca smrtnog ishoda bila je veća u grupi pacijenata koji su dobijali olanzapin, u poređenju sa placebo grupom.

U istim kliničkim ispitivanjima, prijavljeni su cerebrovaskularni neželjeni događaji (npr. moždani udar, tranzitorni ishemijski atak) uključujući i smrtne ishode. Učestalost neželjenih cerebrovaskularnih događaja kod pacijenata lečenih olanzapinom bila je tri puta veća, u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (1,3% prema 0,4%). Kod svih pacijenata kod kojih je došlo do pojave neželjenog cerebrovaskularnog događaja (bez obzira da li su dobijali olanzapin ili su bili u placebo grupi) bili su prisutni faktori rizika. Starost pacijenta iznad 75 godina i vaskularna demencija ili demencija mešanog tipa, identifikovani su kao faktori rizika za pojavu neželjenih cerebrovaskularnih događaja povezanih sa primenom olanzapina. U ovim ispitivanjima nije utvrđena efikasnost olanzapina.

Parkinsonova bolest

Ne preporučuje se primena olanzapina u lečenju psihoza povezanih sa upotrebom agonista dopaminskih receptora kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. U kliničkim ispitivanjima su veoma često prijavljeni pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti i halucinacije, i pri tome mnogo češće u poređenju sa placebo (videti odeljak 4.8), a olanzapin nije bio efikasniji od placeba u lečenju psihotičnih simptoma. U tim ispitivanjima, zahtevalo se da pacijenti inicijalno budu stabilni sa najmanjom efektivnom dozom leka za lečenje Parkinsonove bolesti (dopaminski agonisti), kao i da ostanu na istim lekovima za lečenje Parkinsonove bolesti i istim dozama tokom celokupnog sprovođenja studije. Olanzapin je primenjivan u početnoj dozi od 2,5 mg/dan, a potom je titrirana do najviše 15 mg/dan na osnovu procene istraživača.

Neuroleptični maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno po život ugrožavajuće stanje povezano sa primenom antipsihotika. Retki slučajevi, prijavljeni kao NMS, takođe su zabeleženi tokom lečenja olanzapinom. Kliničke manifestacije NMSu hiperpireksija, rigiditet mišića, pormenjen mentalni status, kao i znaci nestabilnosti rada autonomnog nervnog sistema (nepravilan puls ili krvni pritisak, tahikardija, dijforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatno se mogu javiti i povećanje koncentracije kreatin fosfokinaze, mioglobinurija (rabdmioliza) i akutna bubrežna insuficijencija. Ako kod pacijenata dođe do pojave simptoma i znakova koji ukazuju na NMS ili do neobjašnjivo visoke telesne temperature bez drugih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti primena svih antipsihotika, uključujući i olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes

Povremeno su prijavljeni slučajevi hiperglikemije i/ili razvoj ili pogoršanje dijabetesa, ponekad udruženi sa ketoacidozom ili komom, uključujući i neke smrtne ishode (videti odeljak 4.8.). U nekim slučajevima, prijavljeno je prethodno povećanje telesne mase, što može predstavljati predisponirajući faktor. Savetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, u skladu sa postojećim terapijskim vodičima za primenu antipsihotika, npr. merenje koncentracije glukoze u krvi na početku lečenja, 12 nedelja nakon započinjanja terapije olanzapinom, a potom jednom godišnje. Pacijente koji uzimaju bilo koji antipsihotik, uključujući Onzapin, treba pratiti u cilju otkrivanja 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 u cilju otkrivanja pogoršanja glikemije. Telesnu masu treba redovno kontrolisati, npr. na početku terapije, nakon 4, 8 i 12 nedelja od početka terapije olanzapinom, a potom svaka 3 meseca.

Promene lipidnog statusa

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, primećene su neželjene promene lipidnog statusa kod pacijenata koji su lečeni olanzapinom (videti odeljak 4.8). Promene lipidnog statusa treba prikladno klinički lečiti, naročito kod pacijenata koji imaju lipidne poremećaje, kao i kod pacijenata koji imaju faktore rizika za razvoj lipidnih poremećaja. Pacijentima koji dobijaju bilo koji antipsihotik, uključujući Onzapin, treba redovno pratiti lipidni status, prema postojećim terapijskim vodičima za primenu antipsihotika, npr. pri započinjanju terapije, 12 nedelja od početka lečenja olanzapinom, a zatim svakih 5 godina.

Antiholinergička aktivnost

Iako je olanzapin ispoljio antiholinergičku aktivnost u *in vitro* uslovima, iskustvo tokom kliničkih ispitivanja je pokazalo malu incidencu događaja vezanih za ovu aktivnost. Međutim, kako su klinička iskustva sa primenom olanzapina kod pacijenata sa drugim oboljenjima ograničena, savetuje se oprez prilikom propisivanja ovog leka pacijentima sa hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i povezanim stanjima.

Funkcija jetre

Prolazno, asimptomatsko povećanje vrednosti aminotransferaza jetre (ALT i AST) često se primećuje, posebno na početku lečenja. Pažnja treba da bude povećana prilikom lečenja pacijenata sa povećanim ALT i/ili AST, kod pacijenata sa simptomima i znacima oštećenja funkcije jetre, kod pacijenata sa postojećim stanjima koja mogu ograničiti funkciju jetre, i kod pacijenata lečenih potencijalno hepatotoksičnim lekovima. Ako se kod pacijenata dijagnostikuje hepatitis (uključujući hepatocelularno, holestatsko ili mešovito oštećenje jetre) primenu olanzapina treba prekinuti.

Neutropenija

Potreban je povećan oprez prilikom primene olanzapina kod pacijenata sa niskim brojem leukocita i/ili neutrofila nastalih iz bilo kog razloga, kod pacijenata koji primaju lekove za koje se zna da izazivaju neutropeniju, kod pacijenata kod kojih postoji podatak o supresiji/toksičnosti koštane srži izazvane lekovima u istoriji bolesti, kod pacijenata sa supresijom koštane srži uzrokovane propratnom bolešću, radioterapijom ili hemioterapijom, kao i kod pacijenata sa hipereozinofilnim stanjima ili sa mijeloproliferativnim oboljenjem. Neutropenija se često javlja kod pacijenata koji istovremeno uzimaju olanzapin i valproat (videti odlejak 4.8).

Prekid terapije

Akutni simptomi poput preznogavanja, nesаницe, tremora, anksioznosti, mučnine ili povraćanja su prijavljeni retko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) prilikom naglog prekida primene olanzapina.

QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produženja QTc interval (na osnovu skale Fredericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [msec] bilo kada nakon početne vrednosti kod pacijenata sa početnom vrednošću QTcF < 500 msec) bila su povremena (0,1% do 1%) kod pacijenata lečenih olanzapinom, bez značajnijih odstupanja u odnosu na placebo grupu u smislu kardioloških događaja. Međutim, potreban je oprez prilikom istovremene primene olanzapina sa drugim lekovima za koje se zna da produžuju QT interval, posebno kod starijih, kod pacijenata sa urođenim sindromom produženog QT intervala, kongestivnom srčanom insuficijencijom, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezemijom.

Tromboembolija

Vremenska povezanost terapije olanzapinom i pojave venske tromboembolije prijavljivana je povremeno ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$). Uzročna veza između pojave venske tromboembolije i terapije olanzapinom nije utvrđena. Međutim, obzirom da se kod pacijenata koji boluju od shizofrenije često zapažaju faktori rizika za razvoj venske tromboembolije, potrebno je identifikovati sve faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, poput imobilizacije i sprovesti odgovarajuće mere prevencije.

Opšte dejstvo na CNS

S obzirom na primarna dejstva olanzapina na CNS, treba biti oprezan prilikom istovremene primene olanzapina sa drugim lekovima koji deluju u okviru CNS-a, kao i sa alkoholom. Znajući da u *in vitro* uslovima ispoljava antidopaminergičke efekte, olanzapin može da antagonizuje efekte direktnih ili indirektnih agonista dopaminskih receptora.

Konvulzije (epileptični napadi)

Olanzapin treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji su već imali epileptične napade ili kod kojih su prisutni faktori koji mogu sniziti prag za napad. Konvulzije se javljaju povremeno kod pacijenata lečenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva se navodi ranija pojava konvulzivnih napada ili faktora rizika za njihov nastanak.

Tardivna diskinezija

U komparativnim studijama u trajanju od jedne godine ili kraće, primena olanzapina je bila povezana sa statistički značajno manjom incidencom diskinezije koja je povezana sa terapijom. Međutim, rizik od pojave tardivne diskinezije povećava se sa dugotrajnom izloženošću leku, pa treba razmisliti o smanjenju doze ili prekidu terapije, ako se znaci i simptomi tardivne diskinezije pojave kod pacijenata koji primaju olanzapin. Ovi simptomi se vremenom mogu pogoršati, ili se čak pojaviti posle 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, prijavljeni su slučajevi iznenadne srčane smrti kod pacijenata lečenih olanzapinom. U retrospektivnoj, opservacionoj kohortnoj studiji, rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti kod pacijenata lečenih olanzapinom bio je približno dva puta veći u poređenju sa rizikom kod pacijenata koji nisu lečeni antipsihoticima. U studiji je rizik koji nosi primena olanzapina, sličan riziku koji postoji prilikom primene drugih atipičnih antipsihotika uključenih u objedinjenu analizu.

Pedijatrijska populacija

Nije indikovana primena olanzapina kod dece i adolescenata. U ispitivanjima kod pacijenata uzrasta od 13 do 17 godina, ispoljavale su se različite neželjene reakcije, uključujući povećanje telesne mase, promene metaboličkih parametara i povećanje nivoa prolaktina (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Fenilalanin

Lek Onzapin, oralna disperzibilna tableta sadrži aspartam, izvor fenilalanina. Može biti štetan za osobe sa fenilketonurijom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

Moguće interakcije koje utiču na olanzapin

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

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može da bude indukovan pušenjem i primenom karbamazepina, što za posledicu može imati smanjenje koncentracije olanzapina. Primećen je samo blagi do umereni porast klirensa olanzapina. Kliničke posledice su verovatno ograničene, ali se preporučuje kliničko praćenje pacijenta, i ako je neophodno, povećanje doze olanzapina (videti odeljak 4.2).

Inhibicija CYP1A2

Fluvoksamin, specifični inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Prosečan porast C_{max} olanzapina nakon primene fluvoksamina iznosio je 54% kod žena nepušača i 77% kod muškaraca pušača. Srednja vrednost porasta površine ispod krive (PIK) olanzapina iznosila je 52% kod žena nepušača, odnosno 108% kod muškaraca pušača. Treba razmotriti mogućnost primene manjih početnih doza olanzapina kod pacijenata koji su na terapiji fluvoksaminom ili bilo kojim drugim CYP1A2 inhibitorom, kao što je ciprofloksacin. Ako se započne lečenje inhibitorima CYP1A2 izoforme, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze olanzapina.

Smanjena bioraspoloživost

Primena medicinskog uglja smanjuje bioraspoloživost olanzapina posle oralne primene za 50% do 60% i zato ga treba uzimati najmanje 2 h pre ili posle primene olanzapina.

Fluoksetin (inhibitor CYP2D6), antacidi (aluminijum, magnezijum) primenjeni u pojedinačnoj dozi ili cimetidin, nemaju značajan uticaj na farmakokinetiku olanzapina.

Mogući uticaj olanzapina na druge lekove

Olanzapin može da antagonizuje efekte direktnih i indirektnih dopaminskih agonista.

Olanzapin ne inhibira glavne CYP450 izoenzime u *in vitro* uslovima (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato se ne očekuju nikakve posebne interakcije, što je i potvrđeno u *in vivo* ispitivanjima, gde nije pokazana inhibicija metabolizma sledećih lekova: tricikličnih antidepresiva (predstavljaju uglavnom CYP2D6 put), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju sa litijumom ili biperidinom prilikom istovremene primene.

Terapijsko praćenje koncentracija valproata u plazmi nije ukazalo na potrebu za prilagođavanjem doze nakon uvođenja istovremene primene olanzapina u terapiju.

Opšta aktivnost CNS

Potreban je oprez kod pacijenata koji konzumiraju alkohol ili su na terapiji lekovima koji izazivaju depresiju CNS.

Ne preporučuje se istovremena primena olanzapina sa lekovima za terapiju Parkinsonove bolesti kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i demencijom (videti odeljak 4.4).

QTc interval

Potreban je oprez ako se olanzapin primenjuje istovremeno sa lekovima koji produžavaju QTc interval (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatna i dobro kontrolisana ispitivanja kod trudnica. Pacijentkinje treba savetovati da obaveste svog lekara ako zatrudne ili planiraju trudnoću tokom lečenja olanzapinom. Međutim, s obzirom na ograničena iskustva sa primenom leka kod ljudi, olanzapin treba koristiti u trudnoći samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući olanzapin) tokom trećeg trimestra trudnoće su u povećanom riziku od neželjenih reakcija uključujući ekstrapiramidalni sindrom i/ili simptome obustave koji

se mogu razlikovati po težini i dužini trajanja nakon porođaja. U spontanim prijavama opisuju se agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress ili otežano hranjenje. U skladu s tim, novorođenčad zahtevaju pažljivo praćenje.

Dojenje

U ispitivanju kod zdravih žena koje doje, pokazano je da se olanzapin izlučuje u majčino mleko. Prosečna izloženost novorođenčadi (mg/kg) u stanju ravnoteže iznosila je 1,8% majčine doze olanzapina (mg/kg). Pacijentkinje treba savetovati da ne doje ukoliko uzimaju olanzapin.

Plodnost

Nisu poznati uticaji leka na plodnost (videti odeljak 5.3 za prekliničke informacije).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti; za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilima ni rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Odrasli

Najčešće (uočene kod $\geq 1\%$ pacijenata) prijavljene neželjene reakcije povezane sa primenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje telesne mase, eozinofilija, povećane koncentracije prolaktina, holesterola, glukoze i triglicerida (videti odeljak 4.4), glukozurija, pojačan apetit, vrtoglavica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (videti odeljak 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergički efekti, prolazno asimptomatsko povećanje vrednosti hepatskih aminotransferaza (videti odeljak 4.4), osip, astenija, zamor, pireksija, artralgiya, povećanje vrednosti alkalne fosfataze, visok nivo gama glutamiltransferaze, visok nivo mokraćne kiseline, visok nivo kreatin fosfokinaze i edem.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća tabela prikazuje neželjene reakcije i laboratorijske nalaze uočene iz spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija i kliničkih studija. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su nabrojane prema opadajućem stepenu ozbiljnosti. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Nepoznata
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	Razvoj ili pogoršanje dijabetesa, ponekad udružen sa ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim	Hipotermija ¹²	

		Pojačan apetit	ishodom (videti odeljak 4.4) ¹¹		
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 i pokrete očnih jabučica) ¹¹ Tardivna diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartriya Sindrom nemirnih nogu	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 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 ⁹	Pankreatitis ¹¹	
Hepatobilijarni poremećaji		Prolazno, asimptomatsko		Hepatitis (uključujući	

		povećanje vrednosti aminotransferaza jetre (ALT, AST), posebno na početku lečenja (videti odeljak 4.4)		hepatocelularno, holestatsko ili mešovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Fotosenzitivna reakcija Alopecija		Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Urinarna inkontinencija, retencija urina Otežano mokrenje ¹¹		
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja					Neonatalni sindrom obustave leka (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Eretilna disfunkcija 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	Povećan nivo prolaktina u plazmi ⁸	Povećanje vrednosti alkalne fosfataze ¹⁰ Povećane koncentracije kreatin fosfokinaze ¹¹ Visok nivo gama glutamiltransferaze ¹⁰ Visok nivo mokraćne kiseline ¹⁰	Povećanje vrednosti ukupnog bilirubina		

¹Klinički značajno povećanje telesne mase primećeno je u svim početnim kategorijama indeksa telesne mase BMI (engl. *Body Mass Index*). Tokom kratkotrajne terapije (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 vrednosti lipida u uslovima gladovanja (ukupni holesterol, LDL holesterol i trigliceridi) bio je veći kod pacijenata kod kojih nije bilo znakova lipidnih poremećaja na početku.

³Uočene referentne vrednosti na početku u uslovima gladovanja ($<5,17$ mmol/L) postajale su visoke ($\geq 6,2$ mmol/L). Promene ukupnog holesterola u uslovima gladovanja od graničnih vrednosti na početku ($\geq 5,17 - <6,2$ mmol/L) do visokih vrednosti ($\geq 6,2$ mmol/L) bile su veoma česte.

⁴Uočene referentne vrednosti na početku u uslovima gladovanja ($<5,56$ mmol/L) rasle su do visokih vrednosti (≥ 7 mmol/L). Promene koncentracije glukoze u uslovima gladovanja od graničnih vrednosti na početku ($\geq 5,56 - <7$ mmol/L) do visokih vrednosti (≥ 7 mmol/L) bile su veoma česte.

⁵Uočene normalne vrednosti u uslovima gladovanja na početku ($< 1,69$ mmol/L), porasle su do visokih ($\geq 2,26$ mmol/L). Promene triglicerida u uslovima gladovanja od graničnih vrednosti na početku ($\geq 1,69$ mmol/L - $< 2,26$ mmol/L) do visokih ($\geq 2,26$ mmol/L) bile su veoma česte.

⁶U kliničkim ispitivanjima, incidenca parkinsonizma i distonije kod pacijenata koji su dobijali olanzapin je bila brojčano veća, ali ne i statistički značajno različita u poređenju sa placebo. Kod pacijenata koji su lečeni olanzapinom, bila je manja incidenca parkinsonizma, akatizije i distonije u poređenju sa pacijentima koji su dobijali titrirane doze haloperidola. U odsustvu detaljnih informacija u istoriji bolesti o prethodno postojećim individualnim akutnim i tardivnim ekstrapiramidnim poremećajima kretanja, u ovom trenutku se ne može zaključiti da olanzapin u manjem stepenu izaziva tardivnu diskineziju i/ili druge tardivne ekstrapiramidalne sindrome.

⁷Akutni simptomi poput preznojavanja, nesаницe, tremora, anksioznosti, mučnine i povraćanja, prijavljeni su prilikom naglog prekida primene olanzapina.

⁸U kliničkim ispitivanjima koja su trajala do 12 nedelja, koncentracije prolaktina u plazmi su prelazile gornju granicu referentnih vrednosti kod približno 30% pacijenata lečenih olanzapinom koji su na početku terapije imali referentne vrednosti prolaktina. Kod većine ovih pacijenata, povećanje prolaktina je generalno bilo blago, i vrednosti su ostajale niže od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

⁹Neželjeni događaj je identifikovan iz kliničkih ispitivanja u integrisanoj bazi podataka za olanzapin.

¹⁰Procenjeno na osnovu izmerenih vrednosti iz kliničkih ispitivanja u integrisanoj bazi podataka za olanzapin.

¹¹Neželjeni događaj je identifikovan iz spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija nakon stavljanja leka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrisane baze podataka za olanzapin.

¹²Neželjeni događaj je identifikovan iz spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija 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 kod kojih su se javljala neželjena dejstva, klinički značajne promene telesne mase, koncentracije glukoze, ukupnog/LDL/HDL holesterola ili triglicerida tokom vremena su se povećavale. Kod odraslih pacijenata koji su nakon 9 do 12 meseci završili lečenje, stopa povećanja srednje koncentracije glukoze u krvi se smanjila posle približno 6 meseci.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim ispitivanjima kod starijih pacijenata sa demencijom, pokazano je da je primena olanzapina bila povezana sa većom incidencom smrtnog 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 bile su neuobičajen hod i padovi. Često su uočeni pneumonija, povišena telesna temperatura, letargija, eritem, vidne halucinacije i urinarna inkontinencija.

U kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću kod kojih je psihoza izazvana lekovima (dopaminski agonisti), veoma često je prijavljeno pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti i pojava halucinacija i češće nego sa placebom.

U jednom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa bipolarnom manijom, kombinacija valproata sa olanzapinom dovela je do pojave neutropenije sa incidencom od 4,1%%; potencijalni faktor koji tome doprinosi može da bude visok nivo valproata u plazmi. Istovremena primena olanzapina sa litijumom ili valproatom ima za posledicu povećanje nivoa ($\geq 10\%$) tremora, suvoće usta, pojačanog apetita i povećanja telesne mase. Poremećaji govora su takođe često prijavljivani. Tokom terapije olanzapinom u kombinaciji sa litijumom ili divalproksom, povećanje telesne mase za $\geq 7\%$ od početne mase uočen je kod 17,4% pacijenata tokom akutnog perioda lečenja (do 6 nedelja). Dugotrajna terapija olanzapinom (do 12 meseci) u prevenciji ponovne epizode bipolarnog poremećaja, bila je povezana sa povećanjem telesne mase za $\geq 7\%$ od početne telesne mase, kod 39,9% pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Nije indikovana primena olanzapina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako klinička ispitivanja dizajnirana sa ciljem da uporede efekte leka kod adolescenata i odraslih nisu sprovedena, podaci dobijeni iz ispitivanja na adolescentima su poređeni sa podacima iz ispitivanja u kojima su učestvovali odrasli pacijenti.

U sledećoj tabeli, sažete su neželjene reakcije koje su se pojavljivale sa većom učestalošću kod adolescenata (uzrasta 13-17 godina) nego kod odraslih pacijenata, ili samo one neželjene reakcije koje su se javljale tokom kratkotrajnih kliničkih ispitivanja kod adolescenata. Izgleda da se klinički značajno povećanje telesne mase ($\geq 7\%$) javljalo mnogo češće kod adolescenata u poređenju sa odraslim osobama sa uporedivom izloženošću leku. Povećanje telesne mase, kao i udeo adolescenata kod kojih je došlo do klinički značajnog povećanja telesne mase, bili su veći tokom dugotrajne izloženosti leku (najmanje 24 nedelje) nego tokom kratkotrajnog izlaganja leku.

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane od najozbiljnijih do najblažih. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$) i česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Poremećaji metabolizma i ishrane <i>Veoma često:</i> povećanje telesne mase ¹³ , povećane koncentracije triglicerida ¹⁴ , pojačan 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 hepatskih aminotransferaza (ALT/AST; videti odeljak 4.4).
Ispitivanja <i>Veoma često:</i> smanjene koncentracije ukupnog bilirubina, povećane vrednosti GGT, <u>povećane koncentracije prolaktina u plazmi</u> ¹⁶ .

¹³Tokom kratkotrajnog lečenja (medijana trajanja 22 dana), povećanje telesne mase $\geq 7\%$ od početne vrednosti (kg) bilo je veoma često (40,6%); $\geq 15\%$ od početne telesne mase bilo je često (7,1%) i $\geq 25\%$ bilo je 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 njihovu telesnu masu na početku terapije.

¹⁴Uočeno za normalne početne vrednosti triglicerida u uslovima gladovanja (< 1,016 mmol/L) koje su porasle do visokih vrednosti (≥ 1,467 mmol/L) i promene u vrednostima triglicerida u uslovima gladovanja od početnih graničnih vrednosti (≥ 1,016 mmol/L - < 1,467 mmol/L) do visokih vrednosti (≥ 1,467 mmol/L).

¹⁵Često su uočene promene koncentracije ukupnog holesterola u uslovima gladovanja od referentnih vrednosti na početku (< 4,39 mmol/L) do visokih (≥ 5,17 mmol/L). Veoma često su bile promene koncentracije ukupnog holesterola u uslovima gladovanja od graničnih početnih vrednosti (≥ 4,39 mmol/L - < 5,17 mmol/L) do visokih vrednosti (≥ 5,17 mmol/L).

¹⁶Povećanje koncentracije prolaktina u plazmi prijavljeno je 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

Veoma česti simptomi kod predoziranja (učestalost > 10%) su tahikardija, agitacija/agresivnost, dizartriya, različiti ekstrapiramidalni simptomi i smanjen nivo svesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posledice predoziranja su delirijum, konvulzije, koma, mogući neuroleptički maligni sindrom, respiratorna depresija, aspiracija, hipertenzija ili hipotenzija, srčane aritmije (< 2% slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni zastoje. Smrtni ishodi zbog akutnog predoziranja prijavljeni su već pri uzimanju male doze od 450 mg leka, ali takođe je prijavljeno i preživljavanje nakon akutnog predoziranja sa dozom od približno 2 g oralno unetog olanzapina.

Terapija

Ne postoji specifični antidot za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu da budu indikovane standardne procedure za lečenje predoziranja (tj. lavaža želuca, primena aktivnog uglja). Pokazano je da primena aktivnog uglja smanjuje bioraspodivnost olanzapina nakon oralne primene za 50% do 60%.

Simptomatsku terapiju i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti u zavisnosti od kliničke slike, kao i lečenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa i održavanje respiratorne funkcije. Ne treba koristiti epinefrin, dopamin ili druge simpatikomimetike sa beta agonističkom aktivnošću, jer stimulacija beta receptora može pogoršati hipotenziju. Neophodno je pratiti rad kardiovaskularnog sistema zbog otkrivanja mogućih aritmija. Medicinski nadzor i praćenje treba sprovoditi sve do oporavka pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antipsihotici; diazepini, oksazepini i tiazepini

ATC šifra: N05AH03

Farmakodinamska dejstva

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

U pretkliničkim ispitivanjima, olanzapin je ispoljio veliki raspon afiniteta ($K_i < 100$ nM) za serotoninske 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopaminske D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; holinergičke muskarinske M₁-M₅; α_1 adrenergičke i histaminske H₁ receptore. Bihevioralna ispitivanja na životinjama sa olanzapinom, pokazala su antagonizam prema 5HT, dopaminskim i holinergičkim receptorima, što je 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 su pokazala 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 antipsihotičnu aktivnost leka, primenjen u dozama manjim od onih koje izazivaju katalepsiju, efekat koji je indikativan za motorička neželjena dejstva. Za razliku od drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u „anksiolitičkom” testu.

Posle oralne primene pojedinačne doze leka (10 mg) kod zdravih dobrovoljaca, pozitronska emisiona tomografija (PET) pokazala je da je olanzapin zauzeo više 5HT_{2A} nego D₂ receptora. Pored toga, studija snimanja rađena pojedinačnom fotonomskom emisionom kompjuterizovanom tomografijom (engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) je otkrila 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 i risperidon, a da je zauzetost bila uporediva sa onom kod pacijenata koji su dobro reagovali na terapiju klopazinom.

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 simptome bolesti, olanzapin je izazvao statistički značajno poboljšanje negativnih, kao i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slepom, komparativnom ispitivanju, u koje je bio uključen 1481 pacijent sa shizofrenijom, shizoafektivnim i sličnim poremećajima, sa različitim stepenom pratećih simptoma depresije (srednja početna vrednost 16,6 na *Montgomery-Asberg* skali 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 superiornu efikasnost u poređenju sa placebo i valproat-seminatrijumom (divalproeksom), u smanjenju maničnih simptoma tokom tri nedelje lečenja. 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 ispitivanju pacijenata lečenih litijumom ili valproatom tokom najmanje dve nedelje, dodavanje olanzapina u dozi od 10 mg (istovremena terapija sa litijumom ili valproatom) dovelo je do značajnijeg smanjenja simptoma manije u poređenju sa efektima litijuma ili valproata primenjenih u monoterapiji posle 6 nedelja.

U 12-mesečnom ispitivanju prevencije recidiva kod pacijenata sa maničnim epizodama kod kojih je postignuta remisija olanzapinom, a koji su posle randomizovani u dve grupe (placebo grupa i grupa koja prima olanzapin), olanzapin je pokazao statistički značajno veću efikasnost u poređenju sa placebo 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 drugom ispitivanju prevencije recidiva kod pacijenata sa maničnim epizodama, u trajanju od 12 meseci, kod pacijenata kod kojih je postignuta remisija kombinacijom olanzapina i litijuma, a zatim su randomizovani u dve grupe od kojih je jedna primala samo olanzapin a druga samo litijum, olanzapin je ispoljio jednaku efikasnost kao i litijum u pogledu primarnog parametra efikasnosti - prevenciji recidiva bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0%, litijum 38,3%; $p = 0,055$).

U kombinovanom ispitivanju koje je trajalo 18 meseci, kod pacijenata sa maničnom ili mešovitom epizodom, kod kojih je stabilnost postignuta kombinovanom primenom olanzapina i stabilizatora raspoloženja (litijum ili valproat), dugotrajna primena olanzapina sa litijumom ili valproatom nije bila statistički značajno efikasnija u odnosu na monoterapiju litijumom ili valproatom, kada se posmatra odlaganje ponovne pojave bipolarnog poremećaja definisane prema prema dijagnostičkim kriterijumima sindroma.

Pedijatrijska populacija

Podaci o efikasnosti iz kontrolisanih ispitivanja kod adolescenata (uzrast od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkotrajne studije u lečenju shizofrenije (6 nedelja) i manije udružene sa bipolarnim poremećajem I (3 nedelje) koje su uključivale manje od 200 adolescenata. Olanzapin je primenjivan u početnoj fleksibilnoj dozi od 2,5 mg koja se povećavala sve do 20 mg/dan. Tokom terapije olanzapinom, povećanje telesne mase je bilo znatno veće kod adolescenata nego kod odraslih pacijenata. Promene koncentracije ukupnog holesterola natašte, LDL holesterola, triglicerida i prolaktina (videti odeljke 4.4 i 4.8), takođe su bile 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

Oralna disperzibilna tableta olanzapina predstavlja bioekvivalent tableta olanzapina, sa sličnim stepenom i obimom resorpcije. Oralne disperzibilne tablete olanzapina mogu se koristiti kao alternativa tabletama olanzapina.

Resorpcija

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

Distribucija

Vezivanje olanzapina za proteine plazme iznosilo je oko 93% pri koncentracijskom rasponu između 7 do približno 1000 nanograma/mL. Olanzapin se pretežno vezuje za albumin i α 1-kiseli-glikoprotein.

Biotransformacija

Olanzapin se metaboliše procesima konjugacije i oksidacije u jetri. Glavni metabolit u cirkulaciji je 10-N-glukuronid koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Citohromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 učestvuju u nastanku N-dezmetil i 2-hidroksimetil metabolite, Od kojih su oba metabolita, u *in vivo* ispitivanjima na životinjama, pokazala značajno manju farmakološku aktivnost u poređenju sa olanzapinom. Za najveći deo farmakološke aktivnosti odgovoran je nepromenjeni olanzapin.

Eliminacija

Posle oralne primene, srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije olanzapina kod zdravih dobrovoljaca 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 h prema 33,8 h), a klirens smanjen (17,5 L/h prema 18,2 L/h). Farmakokinetička varijabilnost primećena kod starijih osoba, u istom je rasponu kao i kod mlađih. Primena leka u doznom rasponu od 5 mg do 20 mg dnevno kod 44 pacijenta sa shizofrenijom starijih od 65 godina, nije bila povezana sa bilo kakvim različitim profilom neželjenih događaja.

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

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 mL/min) nije bilo značajne razlike u prosečnom poluvremenu eliminacije (37,7 h prema 32,4 h) ili klirensu (21,2 L/h prema 25,0 L/h) u poređenju

sa zdravim ispitanicima. Ispitivanja (engl. *Mass balance study*) su pokazala da se približno 57% radioobeženog olanzapina pojavljuje u urinu, uglavnom u obliku metabolita.

Pušači

Kod pušača sa blagim poremećajem funkcije jetre, produženo je prosečno poluvreme eliminacije (39,3 h) i smanjen klirens (18,0 L/h) analogno zdravim ispitanicima nepušačima (48,8 h, odnosno 14,1 L/h).

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

Klirens olanzapina iz plazme je manji kod starijih nego kod mlađih ispitanika, kod žena nego kod muškaraca, i kod nepušača u poređenju sa pušačima. Međutim, uticaj godina starosti, pola ili pušenja na klirens i poluvreme eliminacije olanzapina u poređenju sa ukupnom varijabilnošću između pojedinaca.

U ispitivanju kod belaca, Japanaca i Kineza, 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 kod odraslih. U kliničkim studijama, prosečna izloženost olanzapinu je bilo za približno 27% veća kod adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih uključuju manju prosečnu telesnu masu, a i manje pušača je bilo među adolescentima. Ovi faktori mogu doprineti većoj prosečnoj izloženosti primećenju kod adolescenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost (pojedinačna doza)

Znaci toksičnosti posle oralne primene leka kod glodara bili su karakteristični za potentne 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 pojedinačnu oralnu dozu do 100 mg/kg bez smrtnog ishoda. Klinički znaci uključivali su sedaciju, ataksiju, tremor, ubrzani srčani rad, otežano disanje, miozu i anoreksiju. Kod majmuna, pojedinačna oralna doza leka do 100 mg/kg izazivala je prostraciju, a veće doze poremećaj svesti (polusvesno stanje).

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 meseca kod miševa, i do jedne godine kod pacova i pasa, predominantni su bili depresija CNS, antiholinergički efekti i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju CNS se razvila tolerancija. Parametri rasta su pri velikim dozama bili smanjeni. Reverzibilni efekti konzistentni sa povišenim prolaktinom kod pacova uključivali su smanjenje mase jajnika i uterusu, kao i morfološke promene epitela vagine i mlečne žlezede.

Hematološka toksičnost: Efekti leka na hematološke parametre primećeni su kod svake vrste, uključujući dozno-zavisno smanjenje broja cirkulišućih leukocita kod miševa, i nespecifično smanjenje cirkulišućih leukocita kod pacova; međutim, nije bilo dokaza o citotoksičnim efektima na koštano srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija, razvile su se kod nekoliko pasa koji su dobijali 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu (PIK) 12-15 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 u koštanoj srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin ne izaziva teratogene efekte. Sedacija je uticala na sposobnost parenja mužjaka pacova. Ciklusi estrusa kod pacova su bili poremećeni pri dozi od 1,1 mg/kg (tri puta veća doza od maksimalne doze kod ljudi), a doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze kod ljudi) uticala je na parametre reprodukcije. Kod mladunaca pacova kojima je davan olanzapin, primećeni su zastoj u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje nivoa aktivnosti.

Mutagenost

Olanzapin nije ispoljio mutagena i klastogena svojstva 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 ispitivanja na miševima i pacovima, zaključeno je da olanzapin nije karcinogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Magnezijum-stearat;
L-Metionin;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana;
Krospovidon;
Aspartam (E951);
Celuloza, mikrokristalna;
Guar guma;
Magnezijum-karbonat, teški;
Aroma pomorandže (*Orange flavour Silesia 1209603133*).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 (dve) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je perforirani Al/Al blister sa 7 tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 7 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

Broj poslednje obnove dozvole:

Onzapin, oralne disperzibilne tablete, 28 x 15 mg: 515-01-01166-18-001

Onzapin, oralne disperzibilne tablete, 28 x 20 mg: 515-01-01169-18-001

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

Datum prve dozvole: 02.07.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 01.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.