

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ OLFREX

5 mg

10 mg

film tableta

olanzapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Δ OLFREX 5 mg film tablete:

Svaka film tableta sadrži 5 mg olanzapina. Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem: Svaka film tableta sadrži 59.4775 mg laktoza monohidrata.

Δ OLFREX 10 mg film tablete:

Svaka film tableta sadrži 10 mg olanzapina. Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem: Svaka film tableta sadrži 118.955 mg laktoza monohidrata.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

OLFREX su bijele, ovalne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

Olanzapin je efikasan u održavanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuirane terapije kod pacijenata koji su reagovali na inicijalnu terapiju.

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerene do teške manične epizode.

Kod pacijenata kod kojih je terapija olanzapinom efikasno uticala na maničnu epizodu, ovaj lijek je indiciran za prevenciju povratka simptoma bipolarnog poremećaja (vidjeti dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli

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

Manična epizoda: početna doza u monoterapiji je 15 mg/dan kao jednokratna doza ili 10 mg/dan u kombinovanoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Prevencija povratka bipolarnog poremećaja: preporučuje se početna doza od 10 mg/dan. Pacijenti koji su primali olanzapin za liječenje maničnih epizoda nastavljaju terapiju za prevenciju povratka simptoma uz istu dozu. Ako se pojavi nova manična, mješovita ili depresivna epizoda, terapiju olanzapinom treba nastaviti (uz podešavanje doze, ako je potrebno) uz uvođenje dodatne terapije za liječenje poremećaja raspoloženja, kako je klinički indicirano.

Za vrijeme liječenja shizofrenije i maničnih epizoda, kao i tokom prevencije ponovne pojave bipolarnog poremećaja, dnevna doza može da se podešava na osnovu individualnog kliničkog stanja u granicama od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze na veću od početne preporučene savjetuje se samo poslije odgovarajuće kliničke procjene i samo u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin može da se daje bez obzira na obroke jer hrana ne utiče na apsorpciju lijeka. Pri ukidanju terapije olanzapinom potrebno je postepeno smanjivanje doze.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Niža početna doza (5 mg/dan) se ne preporučuje rutinski, ali o njoj treba razmisliti prilikom primjene lijeka kod pacijenata starijih od 65 godina i preko, kada klinički status to opravdava (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Kod ovakvih pacijenata treba uzeti u obzir nižu početnu dozu (5 mg/dan). U slučajevima umjerene insuficijencije jetre (ciroza, Child-Pugh klasa A ili B), početna doza treba da bude 5 mg i treba je oprezno povećavati.

Pušači

Početne doze i raspon doza kod nepušača ne treba rutinski da se razlikuju od odgovarajućih doza kod pušača. Pušenje može inducirati metabolizam olanzapina. Preporučuje se klinički nadzor, a po potrebi se može razmotriti i povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.5)

U slučaju postojanja više nego jednog faktora koji može da uspori metabolizam (ženski spol, gerijatrijsko doba, nepušači), treba razmotriti mogućnost smanjenja početne doze. Kod ovakvih pacijenata dozu treba oprezno povećavati, kada je indicirano povećanje doze.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Kratkotrajna ispitivanja provedena na adolescentima zabilježila su veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego ispitivanja provedena na odraslim pacijentima. (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1. Pacijenti sa poznatim rizikom za glaukom uskog ugla.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Za vrijeme liječenja psihoze potrebno je nekoliko dana ili sedmica da bi se postiglo poboljšanje kliničkog stanja pacijenta. Pacijente tokom ovog perioda treba pažljivo pratiti.

Psihoze povezane sa demencijom i/ili poremećajem ponašanja

Olanzapin se ne preporučuje za liječenje pacijenata s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od cerebrovaskularnih inzulata. U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (u trajanju od 6 do 12 sedmica) kod starijih pacijenata (prosječne starosti 78 godina) koji su imali psihoze povezane sa demencijom i/ili poremećaje ponašanja, učestalost smrtnih slučajeva bila je dva puta veća u grupi koja je dobijala olanzapin nego u grupi koja je dobijala placebo (3,5% prema 1,5%). Veća učestalost smrtnih slučajeva nije mogla da se dovede u vezu sa veličinom doze olanzapina (prosječna dnevna doza bila je 4,4 mg) niti sa dužinom liječenja. Faktori rizika koji su kod ovih pacijenata stvorili predispoziciju za povećani mortalitet jesu starost preko 65 godina, disfagija, sedacija, slaba ishrana i dehidriranost, stanja na plućima (npr. pneumonija i aspiraciona pneumonija) ili istovremena terapija benzodiazepinima. Međutim, nezavisno od ovih faktora rizika, učestalost smrtnih slučajeva u grupi koja je dobijala olanzapin bio je veći nego u placebo grupi.

U istim kliničkim studijama navode se neželjeni cerebrovaskularni događaji (npr. moždani udar, tranzitorni ishemijski napad) uključujući i smrtne slučajeve. Broj neželjenih cerebrovaskularnih događaja bio je tri puta veći u grupi pacijenata koja je dobijala olanzapin nego u grupi koja je dobijala placebo (1,3% prema 0,4%). Kod svih pacijenata koji su dobijali olanzapin i placebo, a kod kojih je došlo do neželjenih cerebrovaskularnih događaja, faktori rizika bili su prisutni od ranije. Starost (iznad 75 god. života) i vaskularna demencija ili demencija miješanog tipa, identifikovani su kao faktori rizika za pojavu neželjenih cerebrovaskularnih događaja povezanih sa primjenom olanzapina. U ovim ispitivanjima nije utvrđena efikasnost olanzapina.

Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina za liječenje psihoza izazvanih primjenom agonista dopamina kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim studijama obično su primijećena pogoršanja simptoma parkinsonizma i pojave halucinacija, i to češće nego pri upotrebi placeba (vidjeti dio 4.8). Istovremeno, olanzapin nije bio efikasniji od placeba u liječenju psihotičnih simptoma. U ovim studijama od pacijenata se prvo tražilo da ostanu na najmanjim djelotvornim dozama antiparkinsonika (dopaminski agonisti) i da ostanu na istim antiparkinsonicima i dozama tokom studije. Početne doze

olanzapina bile su 2,5 mg/dan i po procjeni istraživača povećavane su postepeno do maksimalnih 15 mg/dan.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS predstavlja stanje potencijalno opasno po život i povezano je sa antipsihotičnom terapijom. Postoje i rijetki izvještaji o pojavi neuroleptičkog malignog sindroma povezanog sa olanzapinom. Kliničke manifestacije ovog sindroma jesu hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjeno mentalno stanje i nestabilnost autonomnog nervnog sistema (neregularan puls, promijenjen krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza i srčana disritmija). U dodatne znake spadaju povišena kreatin fosfokinaza, mioglobinurija (rabdmioliza) i akutno zatajenje bubrega. Ako se kod pacijenta razvijaju znaci i simptomi indikativni za NMS ili se pojavi neočekivana groznica bez drugih kliničkih manifestacija NMS-a, sve antipsihotičke lijekove, uključujući i olanzapin, treba ukinuti.

Hiperglikemija i dijabetes

U malom broju slučajeva javljala se hiperglikemija i/ili je dolazilo do razvoja ili pogoršanja dijabetesa, ponekad povezani sa ketoacidozom ili komom, uz nekoliko fatalnih ishoda (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima dolazilo je do prethodnog porasta tjelesne težine, što je možda faktor predispozicije. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, prema važećim vodičima za liječenje psihoza, na primjer redovno mjerenje vrijednosti glukoze u krvi na početku, 12 sedmica nakon početka liječenja olanzapinom, te jednom godišnje nakon toga. Pacijente liječene antipsihoticima, uključujući i olanzapin, treba pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, polifagija, poliurija i malaksalost) kao i pacijente koji boluju od dijabetesa melitusa ili kod onih kod kojih postoje faktori rizika za razvoj dijabetes melitusa. Redovno treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 sedmica nakon početka liječenja olanzapinom, te svaka 3 mjeseca nakon toga.

Izmjene u lipidnom statusu

Neželjene promjene nivoa lipida primijećene su kod pacijenata liječenih olanzapinom u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama (vidjeti dio 4.8). Promjene lipidnog statusa treba liječiti kako je klinički indicirano, naročito kod dislipidemičnih pacijenata i kod pacijenata sa visokim faktorima rizika za razvoj poremećaja lipida. Kod pacijenata liječenih antipsihoticima, uključujući i one liječene olanzapinom, treba pratiti lipidni status, u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 sedmica nakon početka liječenja olanzapinom, te svakih 5 godina nakon toga.

Antiholinergičko dejstvo

Dok olanzapin *in vitro* ispoljava antiholinergično djelovanje, slični događaji tokom kliničkih istraživanja imali su nisku učestalost. Kako su klinička iskustva sa olanzapinom kod pacijenata sa pratećim oboljenjima ograničena, treba biti oprezan kada se olanzapin propisuje pacijentima sa hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i sličnim stanjima.

Funkcija jetre

Često se primjećuje prolazni, asimptomatski porast koncentracije transaminaza jetre ALT i AST u krvi, pogotovu na početku terapije. Potreban je oprez i kontrola kod pacijenata koji imaju povišenu koncentraciju ALT i/ili AST i koji imaju znakove i simptome oštećenja jetre, sa pacijentima kod kojih već postoji ograničena rezerva funkcije jetre i sa pacijentima koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Ako se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, holestatsko ili mješovito oboljenje jetre), terapiju olanzapinom treba prekinuti.

Neutropenija

Posebno treba pratiti pacijente sa niskim brojem leukocita i/ili neutrofila bilo kojeg uzroka, kod pacijenata na terapiji lijekovima za koje se zna da izazivaju neutropeniju, kod pacijenata koji su u prošlosti imali depresiju/toksičnost koštane srži koja je bila indukovana lijekovima, kod pacijenata koji imaju depresiju funkcije koštane srži izazvanu pratećim oboljenjem, zračenjem ili hemoterapijom i kod pacijenata u stanju hipereozinofilije ili sa mijeloproliferativnom bolešću. Kada su se olanzapin i valproat upotrebljavali zajedno, neutropenija se javljala često (vidjeti dio 4.8).

Prestanak terapije

Kada je dolazilo do naglog prekidanja terapije olanzapinom, vrlo rijetko ($\geq 0.01\%$ i $< 0,1\%$) javljali su se akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje.

QT interval

U kliničkim ispitivanjima, značajno produženje QTc (na osnovu skale Fridericia QT korekcija [QTcF] \geq 500 milisekundi [msec], zabilježene naknadno u odnosu na početne vrijednosti koje su kod pacijenata QTcF < 500 msec), nije bilo često (0,1% do 1%) kod pacijenata na olanzapinu, bez značajnijih odstupanja u odnosu na placebo grupu u smislu kardioloških događaja.

Međutim, prilikom primjene olanzapina potreban je povećan oprez prilikom istovremene primjene olanzapina sa drugim lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval, posebno kod starijih, kod pacijenata sa urođenim sindromom dugog QT, kongestivnom srčanom insuficijencijom, hipertrofijom srca, hipokalemijom ili hipomagnezijom.

Tromboembolija

Vremenska povezanost terapije olanzapina i venske tromboembolije, prijavljena je vrlo rijetko (\geq 0.1 i <1%). Uzročno-posljedična veza između pojave venske tromboembolije i terapije olanzapinom nije utvrđena. Međutim, kako su kod pacijenata sa shizofrenijom često prisutni stečeni faktori rizika za pojavu venske tromboembolije (VTE), sve moguće faktore rizika, npr. imobilizacija pacijenata, treba identifikovati i treba preduzeti preventivne mjere.

Opšte djelovanje na CNS

Usljed primarnog dejstva olanzapina na CNS, treba biti oprezan ako se on daje sa drugim lijekovima koji djeluju na CNS ili sa alkoholom. Pošto olanzapin *in vitro* pokazuje antagonističko dejstvo na dopamin, on može da antagonizira i efekte direktnih i indirektnih dopaminskih agonista.

Epileptički napadi

Olanzapin treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa historijom epileptičnih napada ili pacijenata podložnih djelovanju faktora koji mogu da snize prag za epileptičke napade. Zabilježeno je da se epileptički napadi manje često javljaju kod pacijenata liječenih olanzapinom. U većini takvih slučajeva pacijenti su u prošlosti već imali konvulzije ili su kod njih postojali faktori rizika.

Tardivna diskinezija

U komparativnim studijama u trajanju od jedne godine i manje, primjena 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 primjenom lijeka. Zbog toga, treba razmisliti o smanjenju doze ili prekidu terapije, ako se znaci i simptomi tardivne diskinezije pojave kod bolesnika koji primaju olanzapin. Ovi simptomi se mogu privremeno pogoršati, ili se čak pojaviti poslije prekida terapije.

Posturalna hipotenzija

Tokom kliničkih studija sa olanzapinom posturalna hipotenzija se kod starijih pacijenata nije često primjećivala. Kod pacijenata starijih od 65 godina preporučuje se periodično mjerenje krvnog pritiska.

Iznenadna (naprasna) srčana smrt

U postmarketinškim izvještajima, zabilježeni su slučajevi naprasne srčane smrti kod pacijenata liječenih olanzapinom. U retrospektivnoj, opservacionoj kohortnoj studiji, rizik od iznenadne srčane smrti kod pacijenata liječenih olanzapinom bio je približno dva puta veći u poređenju sa rizikom kod pacijenata koji nisu liječeni antipsihoticima. U ispitivanju, rizik koji nosi primjena olanzapina, sličan je riziku koji postoji prilikom primjene drugih atipičnih antipsihotika uključenih u zbirnu analizu.

Laktoza

Olanzapin film tablete sadrže laktozu monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem netolerancije galaktoze, Lapp laktaznim deficitom, ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne treba da uzimaju ovaj lijek.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za upotrebu u liječenju djece i adolescenata. Istraživanja na pacijentima starosti između 13 i 17 godina pokazala su različita neželjena dejstva, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene u parametrima metabolizma i povećanje koncentracije prolaktina (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcijske studije provedene su samo na odraslim pojedincima.

Potencijalne interakcije koje utiču na olanzapin

Pošto se metabolizam olanzapina odvija pomoću CYP1A2, supstance koje mogu specifično da indukuju ili inhibiraju djelovanje ovog izoenzima mogu da utiču i na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može da se indukuje pušenjem i karbamazepinom, što može da dovede do pada koncentracije olanzapina. Primijećen je samo mali do umjereni porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerovatno ograničene, ali se preporučuje kliničko praćenje, a ako je potrebno, može da se razmotri i povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.2).

Inhibicija CYP1A2

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

Smanjenje bioraspoloživosti

Aktivni ugalj redukuje bioraspoloživost oralno primijenjenog olanzapina za 50 do 60% i zato treba da se uzima najmanje 2 sata prije ili poslije olanzapina.

Nije utvrđeno da fluoksetin (inhibitor CYP2D6), pojedinačne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidin imaju značajan uticaj na farmakokinetiku olanzapina.

Potencijalno dejstvo olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može da djeluje antagonistički na efekte direktnih i indirektnih agonista dopamina.

Olanzapin ne inhibira dejstvo glavnih CYP450 izoenzima *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato se ne očekuje posebno nijedna interakcija, što je potvrđeno rezultatima dobijenim u *in vivo* studijama u kojima nije utvrđena nikakva inhibicija metabolizma sljedećih aktivnih supstanci: tricikličnih antidepresiva (uglavnom preko CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Prilikom istovremene primjene olanzapina sa litijem ili biperidenom nije bilo interakcija. Terapijsko praćenje koncentracije valproata u plazmi nije ukazalo na potrebu podešavanja doze valproata kada se uvede i istovremena terapija olanzapinom.

Opšte dejstvo na CNS

Potreban je oprez kod pacijenata koji konzumiraju alkohol ili su na terapiji lijekovima koji mogu da izazovu depresiju centralnog nervnog sistema.

Ne preporučuje se istovremena upotreba olanzapina sa antiparkinsonicima kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

QTc interval

Potreban je poseban oprez prilikom istovremene primjene olanzapina sa lijekovima za koje se zna da produžavaju QTc interval (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu sprovedena adekvatna i dobro kontrolisana ispitivanja kod trudnica. Pacijentice treba savjetovati da obavijeste svog ljekara ako zatrudne ili planiraju trudnoću tokom liječenja olanzapinom. Međutim, s obzirom na ograničena iskustva sa primjenom lijeka kod trudnica, olanzapin treba koristiti u trudnoći samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Kod novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tokom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka neželjenih reakcija, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili

simptome ustezanja koji mogu, nakon poroda, varirati po težini i trajanju. Postoje izvješća o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu ili poremećaju hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

U studijama sa zdravim ženama u periodu dojenja ustanovljeno je da olanzapin prolazi u mlijeko. Procijenjeno je da prosječna izloženost bebe (mg/kg) u ustaljenom stanju ravnoteže iznosi 1,8% od majčine doze olanzapina (mg/kg). Pacijenticama treba savjetovati da ne doje ako uzimaju olanzapin.

Plodnost

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

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

ΔTrigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Nisu provedena ispitivanja o uticajuna sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. S obzirom da olanzapin može uzrokovati somnolenciju i omaglicu, pacijentimoraju biti oprezni kod upravljanja mašinama, uključujući motorna vozila.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Najčešća zabilježena neželjena dejstva (primijećena kod $\geq 1\%$ pacijenata) povezana sa upotrebom olanzapina u kliničkim istraživanjima bila su pospanost, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišen prolaktin, holesterol, koncentracije glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glukozurija, povećan apetit, vrtoglavica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergična dejstva, prolazni asimptomatski porast nivoa transaminaza jetre (vidjeti dio 4.4), osip, malaksalost, pireksija, artralgiya, astenija, povišena razina alkalne fosfataze, visoka razina gama glutamiltransferaze, visoka razina mokraćne kiseline, visoka razina kreatin fosfokinaze i edemi.

Tabelarni popis neželjenih reakcija

U sljedećoj tabeli nabrojana su neželjena dejstva i laboratorijska istraživanja, zabilježena na osnovu spontanijh izvještaja i kliničkih istraživanja. Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

Učestalost neželjnog djelovanja definiše se na sljedeći način:

Vrlo česta ($\geq 1 / 10$)

Česta ($\geq 1 / 100$ do $< 1 / 10$)

Manje česta ($\geq 1 / 1\,000$ do $< 1 / 100$)

Rijetka ($\geq 1 / 10\,000$ do $< 1 / 1\,000$)

Vrlo rijetka ($< 1 / 10\,000$)

Nepoznate učestalosti (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema				
	eozinofilija, leukopenija ¹⁰ , neutropenija ¹⁰		Trombocitopenij a ¹¹	.
Poremećaji imunološkog sistema				
		Hipersenzitivnost ¹ 1		
Poremećaji metabolizma i ishrane				
povećanje tjelesne mase ¹	povišen nivo holesterola ^{2,3} , povišen nivo glukoze ⁴ povišen nivo	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezana s	Hipotermija ¹²	

	triglicerida ^{2,5} . glukozurija, povećan apetit	ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) ¹¹		
Poremećaji nervnog sistema				
somnolencija	vertoglavica, akatzija ⁶ , parkinsonizam ⁶ , diskinezija ⁶	epileptični napadi - u većini slučajeva kada su pacijenti u prošlosti već imali epileptične napade ili su kod njih postojali faktori rizika, distonija (uključujući okulogiraciju) ¹¹ tardivna diskinezija ¹¹ amnezija ⁹ disartija mucanje ¹¹ sindrom nemirnih nogu ¹¹	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4), ¹² simptomi ustežanja ^{7,12}	
Kardiološki poremećaji				
		bradikardija, produženje QTc intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/fibrila cija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4). ¹¹	
Vaskularni poremećaji				
ortostatska hipotenzija ¹⁰		tromboembolija (uključujući i plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaj respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja				
		epistaksa ⁹		
Gastrointestinalni poremećaji				
	blaga, prolazna antiholinergična dejstva, uključujući opstipaciju i suha usta.	abdominalna distenzija ⁹ hipersekreција pljuvačke ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Hepato-bilijarni poremećaji				
	prolazni asimptomatski porast nivoa transaminaza (ALT, AST),		hepatitis (uključujući hepatocelularno, holestatsko i mješovito	

	posebno na početku terapije (vidjeti dio 4.4)		oboljenje jetre) ¹¹	
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva				
	osip	fotosenzitivne reakcije, alopecija		Reakcija na lijekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog trakta				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija, otežamo mokrenje ¹¹		
Trudnoća, babinje i perinatalni period				
				Sindrom ustezanja kod novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				
	erektilna disfunkcija kod muškaraca smanjen libido kod muškaraca i žena	amenoreja, povećanje dojki, galaktoreja u žena, ginekomastija/povećanje dojki kod muškaraca	Prijapizam ¹²	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene lijeka.				
	astenija, zamor, edem, pireksija ¹⁰			
Laboratorijski poremećaji				
povišen nivo prolaktina u plazmi ⁸	povećanje alkalne fosfataze ¹⁰ , visok nivo kreatinin fosfokinaze ¹¹ , visoka gama glutamiltransferaza ¹⁰ , visoka razina mokraćne kiseline ¹⁰	povećan ukupni bilirubin		

¹Klinički značajno povećanje tjelesne težine primijećeno je u svim BMI (Body Mass Index) grupama. Tokom kratkotrajne terapije (prosječna dužina 47 dana), porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne, bio je

veoma čest (22,2%); porast $\geq 15\%$ od početne je bio čest (4,2%), a $\geq 25\%$ povremen (0,8%). Pri dugotrajnoj izloženosti (duže od 48 sedmica) porast tjelesne težine za $\geq 7\%$ je bio kod 64,4%, za $\geq 15\%$ kod 31,7%, i za $\geq 25\%$ od početne vrijednosti kod 12,3% pacijenata.

²Prosječni porast lipida, natašte (ukupni holesterol, LDL holesterol i trigliceridi) bio je veći kod pacijenata kod kojih nije bilo znakova lipidnih poremećaja na početku.

³Zabilježene referentne vrijednosti natašte ($< 5,17$ mmol/l) postajale su visoke ($\geq 6,2$ mmol/l). Promjene ukupnog holesterola od graničnih vrijednosti na početku ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 6,2$ mmol/l) bile su veoma česte.

⁴Zabilježene referentne vrijednosti natašte ($< 5,56$ mmol/l) rasle su do visokih vrijednosti (≥ 7 mmol/l). Promjene koncentracije glukoze od graničnih vrijednosti na početku ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 7 mmol/l) bile su veoma česte.

⁵Zabilježene normalne vrijednosti natašte ($< 1,69$ mmol/l), porasle su do visokih ($\geq 2,26$ mmol/l). Promjene triglicerida od graničnih vrijednosti na početku ($\geq 1,69 - < 2,26$ 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 liječeni olanzapinom, bila je manja incidenca parkinsonizma, akatizije i distonije u poređenju sa pacijentima koji su dobijali haloperidol. U odsustvu potpunih informacija o prethodnom postojanju ekstrapiramidnih poremećaja, ne može se zaključiti da olanzapin u manjem stepenu izaziva tardivnu diskineziju i/ili druge ekstrapiramidalne sindrome.

⁷Akutni simptomi poput znojenja, nesаницe, tremora, anksioznosti, mučnine i povraćanja, zabilježeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

⁸ U kliničkim ispitivanjima trajanja do 12 sedmica, koncentracije prolaktina u plazmi prevazilazile su gomji limit normalnog raspona vrijednosti kod približno 30% pacijenata koji su primali olanzapin, a imali su normalne početne vrijednosti prolaktina. Kod većine ovih pacijenata su povećanja bila generalno blaga i zadržala su se ispod dvostrukog gornjeg limita normalnog raspona.

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

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

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

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

Dugotrajno izlaganje (najmanje 48 sedmica)

Broj pacijenata koji su imali neželjene, klinički značajne promjene u tjelesnoj težini, glukozi, ukupnom LDL/HDL holesterolu ili trigliceridima se vremenom povećavao. Kod odraslih pacijenata koji su završili terapiju u trajanju 9-12 mjeseci, stopa povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi usporena je nakon približno 6 mjeseci.

Dodatni podaci za posebne populacije

U kliničkim ispitivanjima kod starijih pacijenata sa demencijom, pokazano je da je primjena olanzapina bila povezana sa većom incidencom smrtnog ishoda i cerebrovaskularnih neželjenih događaja u poređenju sa placebo (vidjeti dio 4.4). Veoma česta neželjena dejstva povezana sa primjenom olanzapina kod ove grupe pacijenata bili su poremećaj hoda i padovi. Često su se javljali pneumonija, porast tjelesne temperature, letargija, eritem, vidne halucinacije i urinarna

inkontinencija.

U kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću kod kojih je psihoza izazvana lijekovima (dopaminski agonisti), veoma često je uočeno pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti i pojava halucinacija. U poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo, ova neželjena dejstva su se mnogo češće javljala.

U jednom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa bipolarnom manijom, kombinacija valproata sa olanzapinom dovela je do povećane incidence neutropenije (4,1%). Visoka koncentracija valproata u plazmi je mogući uzrok pojave neutropenije. Istovremena primjena olanzapina sa litijem ili valproatom ima za posljedicu veću učestalost ($\geq 10\%$) tremora, suhoće usta, povećanog apetita i porasta tjelesne težine. Poremećaji govora su također često prijavljivani. Tokom primjene olanzapina u kombinaciji sa litijem ili valproatom, porast tjelesne težine za $\geq 7\%$ od početne težine zabilježen je kod 17,4% pacijenata tokom akutnog perioda liječenja (prvih 6 sedmica). Dugotrajna primjena olanzapina (do 12 mjeseci) u prevenciji ponovne epizode bipolarnog poremećaja, bila je povezana sa porastom tjelesne težine za $\geq 7\%$ od početne, kod 39,9% pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu sprovedene studije osmišljene tako da porede adolescente sa odraslima, podaci iz istraživanja sa adolescentima su upoređeni sa podacima iz istraživanja na odraslima.

U sljedećoj tabeli sumirana su neželjena dejstva koja su se češće javljala kod pacijenata adolescenata (starosti 13-17 godina) nego kod odraslih pacijenata ili neželjena dejstva koja su zabilježena samo tokom kratkotrajnih kliničkih istraživanja sa adolescentima. Djeluje da se klinički značajno povećanje tjelesne mase ($\geq 7\%$) češće javlja kod adolescenata u poređenju sa odraslima, sa sličnim periodom izloženosti. Stepenn uvećanja tjelesne težine i udio adolescenata kod kojih je došlo do klinički značajnog porasta tjelesne težine, bio je veći tokom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 sedmice) nego kod kratkotrajne izloženosti.

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti. Nabrojani termini koji se koriste za učestalost, definisani su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Poremećaji metabolizma i ishrane <i>Vrlo često:</i> Povećanje tjelesne mase ¹³ , povišen nivo triglicerida ¹⁴ , povećan apetit. <i>Često:</i> Povišen nivo holesterola. ¹⁵
Poremećaji nervnog sistema <i>Vrlo često:</i> Sedacija (uključujući i hipersomniju, letargiju i pospanost).
Gastrointestinalni poremećaji <i>Često:</i> Suha usta.
Hepato-bilijarni poremećaji <i>Vrlo često:</i> Porast nivoa transaminaza jetre (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).
Laboratorijski poremećaji <i>Vrlo često:</i> Smanjen ukupni bilirubin, povećan GGT, povišen nivo prolaktina u plazmi ¹⁶ .

¹³ Tokom kratkotrajnog liječenja (prosječna dužina 22 dana) porast tjelesne težine za $\geq 7\%$ od početne (kg) bio je veoma čest (kod 40,6% pacijenata); za $\geq 15\%$ se javljao često (7,1%) a porast od $\geq 25\%$ je takođe bio čest (2,5%). Kod dugotrajne primjene lijeka (najmanje 24 sedmice), kod 89,4% pacijenata porast težine je bio $\geq 7\%$ od početne, kod 55,3% je bio $\geq 15\%$, a kod 29,1% pacijenata zabilježen je porast tjelesne težine za $\geq 25\%$ u odnosu njihovu težinu prije početka terapije.

¹⁴ Zabilježene vrijednosti u granicama referentnih natašte ($< 1,016$ mmol/l), rasle su do visokih vrijednosti ($\geq 1,467$ mmol/l), i promjene triglicerida od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) do visokih ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Promjene koncentracije ukupnog holesterola od referentnih vrijednosti natašte ($< 4,39$ mmol/l), do visokih ($\geq 5,17$ mmol/l) često su primijećene. Promjene koncentracije ukupnog holesterola od graničnih vrijednosti ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) na početku, do visokih ($\geq 5,17$ mmol/l) bile su vrlo česte.

¹⁶ Porast koncentracije prolaktina u plazmi zabilježen je kod 47,4% adolescenata.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

U vrlo uobičajene simptome predoziranja (sa učestalosti od $> 10\%$) spadaju tahikardija, agitacija/agresivnost, dizarija, razni ekstrapiramidalni simptomi i snižen nivo svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Ostale medicinski važne posljedice predoziranja jesu delirij, konvulzije, koma, mogući neuroleptički maligni sindrom, depresija respiratorne funkcije, aspiracija, hipertenzija ili hipotenzija, srčana aritmija (u manje od 2% slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni arrest. Ima izvještaja i o fatalnom ishodu usljed akutnog predoziranja sa samo 450 mg, ali i o preživljavanju poslije predoziranja sa 2 g oralnog olanzapina.

Terapija predoziranja

Za olanzapin ne postoji specifičan antidot. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Za slučaj predoziranja indicirana je standardna procedura (npr. gastrična lavaža i primjena aktivnog uglja). Pokazalo se da prateća primjena aktivnog uglja redukuje biološku raspoloživost oralne doze olanzapina za 50 do 60%.

Simptomatsku terapiju i praćenje funkcije vitalnih organa treba uvesti na osnovu kliničke slike, uključujući i liječenje hipotenzije i kolapsa cirkulacije kao i podršku respiratorne funkcije. Ne treba koristiti epinefrin, dopamin ili neki drugi simpatomimetički agens sa beta-agonističkim dejstvom, jer stimulacija beta receptora može da pogorša hipotenziju. Treba pratiti kardiovaskularne parametre kako bi se otkrile moguće aritmije. Pažljiv medicinski nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKE KARATERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Psihopleptici. Diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini ATC kod: N05AH03

Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, antimanični agens i agens za stabilizaciju raspoloženja sa širokim farmakološkim dejstvom koje obuhvata niz receptorskih sistema.

U pretkliničkim studijama, olanzapin pokazuje širok obim afiniteta (K_i ; < 100 nM) prema serotoninским 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminskim D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, holinergičkim muskarinskim M₁-M₅; α ₁ adrenergičkim i histaminskim H₁ receptorima. Rezultati studija ponašanja na životinjama ukazali su na 5HT, dopaminski i holinergični antagonizam, što je u skladu sa profilom vezivanja olanzapina za receptore. U *in vitro* uslovima olanzapin je pokazao veći afinitet za serotoninске 5HT₂ receptore nego za dopaminske D₂ receptore, tako da na modelima u *in vivo* uslovima jače djeluje na 5HT₂ nego na D₂ receptore. Elektrofiziološke studije su pokazale da olanzapin selektivno inhibira impulse mezolimbicnih (A₁₀) dopaminergičnih neurona, dok na strijatalne (A₉) puteve, koji učestvuju u motorici, deluje sasvim slabo. Olanzapin redukuje uslovni odgovor izbjegavanjem određenih situacija, što je test koji je indikativan za antipsihotično dejstvo olanzapina u dozama ispod onih koje izazivaju katalepsiju, efekat koji je, sa druge strane, indikativan za sporedna dejstva na motoriku. Za razliku od nekih drugih antipsihotičkih lijekova, olanzapin potencira odgovor u testu „anksioznosti“.

Primjenom pojedinačnih oralnih doza olanzapina (10 mg), u studiji sa zdravim dobrovoljcima, pomoću pozitronske emisione tomografije (PET), prilikom primjene ustanovljeno je da se olanzapin više vezuje za 5HT_{2A} nego za D₂ receptore. Pored toga, ispitivanja jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, *engl. single photon emission computed tomography*), snimanja kod pacijenatasa shizofrenijom otkrila su da pacijentikoji reaguju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D₂ receptora od pacijenatakoji su reagovali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva sa onom kod pacijenatakoji su reagovali na klozapin.

Klinička djelotvornost

U oba istraživanja sa placebo i u dva od tri uporedna kontrolisana istraživanja, u kojima je učestvovalo preko 2900 pacijenatasa pozitivnim i negativnim simptomima shizofrenije, olanzapin je proizveo statistički značajno veće poboljšanje kako pozitivnih tako i negativnih simptoma.

U multinacionalnoj, dvostruko-slijepoj komparativnoj studiji shizofrenije, te shizoafektivnih i sličnih poremećaja, u kojoj je učestvovao 1481 pacijent sa promjenljivim stepenom pratećih depresivnih simptoma (prosječna vrijednost na početku terapije od 16,6 na Montgomery-Asberg skali depresije), prospektivna analiza skora primjene u raspoloženju od početnog do krajnjeg stanja pokazala je statistički značajnu ($P = 0,001$) prednost olanzapina (-6,0) u odnosu na haloperidol (-3,1).

Kod pacijenatasa maničnom ili mješovitom epizodom bipolarnog poremećaja, olanzapin je tokom tri sedmice pokazao superiornu efikasnost u odnosu na placebo i valproat-seminatrij (divalproeks) u redukciji maničnih simptoma. Olanzapin je za 6 i 12 sedmica bio jednako djelotvoran kao haloperidol u odnosu broja pacijenatasa remisijom simptoma manije i depresije. Kod pacijenata liječenih litijem ili valproatom u periodu od najmanje 2 sedmice, dodatak doze od 10 mg olanzapina u kombinovanoj terapiji proizveo je veće ublažavanje simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom u trajanju od 6 sedmica.

U dvanaestomjesečnoj studiji prevencije povratka simptoma kod pacijenata sa maničnim epizodama kod kojih je olanzapinom postignuta remisija simptoma i koji su randomizovani u grupu koja je dobijala olanzapin i u placebo grupu, olanzapin je pokazao značajnu prednost u odnosu na placebo u pogledu postignutih rezultata u sprječavanju povratka simptoma bipolarnih poremećaja. Olanzapin je pokazao i statistički značajnu prednost u odnosu na placebo u smislu prevencije povratka manije ili depresije.

U drugoj dvanaestomjesečnoj studiji koja se bavila prevencijom ponovnog pojavljivanja maničnih epizoda kod pacijenata kod kojih je kombinacijom olanzapina i litija postignuta remisija i koji su onda nasumice raspoređeni u grupu koja je dobijala samo olanzapin i samo litij, olanzapin statistički nije bio inferioran u odnosu na litij u pogledu postignutih rezultata u sprječavanju rekurencije bipolarnih poremećaja (olanzapin 30,0%, litij 38,3%; $P = 0,055$).

U jednoj osamnaestomjesečnoj studiji koja se bavila kombinovanom terapijom kod pacijenata sa maničnim i mješovitim epizodama stabilizovanih kombinacijom olanzapina i stabilizatora raspoloženja (litij ili valproat), hronična kombinovana terapija olanzapinom i litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na monoterapije litijem ili valproatom u odgađanju rekurencije bipolarnih poremećaja, definisanih prema sindromskim (dijagnostičkim) kriterijima.

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja kod adolescenata (starosti od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja kod shizofrenije (6 sedmica) i manije povezane sa bipolarnim I poremećajem (3 sedmice), a koja su uključivala manje od 200 adolescenata. Korištene su fleksibilne doze olanzapina, koje su počinjale od 2,5 i dostizale do 20 mg dnevno. Tokom terapije olanzapinom adolescenti su dobijali mnogo više na tjelesnoj težini u poređenju sa odraslima. Obim promjena u ukupnom preprandijalnom holesterolu, LDL holesterolu, trigliceridima i prolaktinu (vidjeti dio 4.4 i 4.8) bio je veći kod adolescenata nego kod odraslih. Nema podataka kontroliranih ispitivanja o održavanju učinka ni podataka o sigurnosti pri dugotrajnoj upotrebi (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Informacije o sigurnosti pri dugotrajnoj upotrebi su ograničene prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbuje poslije oralne upotrebe i dostiže maksimalne koncentracije u plazmi u roku od 5 do 8 sati. Hrana ne utiče na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost pri oralnoj primjeni u odnosu na bioraspoloživost pri intravenskoj primjeni nije utvrđena.

Distribucija

U plazmi se oko 93% olanzapina vezuje za proteine pri rasponu koncentracija od oko 7 do oko 1000 ng/ml. Olanzapin se uglavnom vezuje za albumin i α 1-kiseli-glikoprotein.

Biotransformacija

Metabolizam olanzapina se odvija konjugacijom i oksidacijom u jetri. Glavni metabolit u cirkulaciji je 10-N-glukuronid, koji ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Citohromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose stvaranju N-desmetil- i 2-hidroksimetil- metabolita i u *in vivo* uslovima u studijama na životinjama i oba su ispoljila značajno slabije farmakološko dejstvo od olanzapina. Dominirajuće farmakološko dejstvo potiče od ishodišne supstance - olanzapina.

Eliminacija

Poslije oralne primjene kod zdravih osoba, prosječno vrijeme polueliminacije olanzapina variralo je u zavisnosti od starosti i pola.

Za oralno upotrijebljen olanzapin prosječno poluvrijeme eliminacije kod zdravih starijih osoba (65 godina i više) duže je nego kod mladih osoba (51,8 sati naspram 33,8 sati), a prosječni klirens olanzapina iz plazme je manji (17,5 l/h naspram 18,2 l/h). Razlike u farmakokinetici olanzapina zapažene kod starijih osoba još uvijek se kreću u granicama koje važe za mlađe osobe. Kod 44 pacijenta starija od 65 godina sa shizofrenijom, doze od 5 do 20 mg dnevno nisu izazvale neželjena dejstva nekog posebnog profila.

Prosječno poluvrijeme eliminacije kod žena bilo je nešto duže nego kod muškaraca (36,7 h prema 32,3 h), dok je prosječni klirens olanzapina iz plazme bio manji (18,9 l/h prema 27,3 l/h). Međutim, olanzapin (u dozama od 5 mg do 20 mg) pokazao je sličan profil sigurnosti kod žena (n=467) kao i kod muškaraca (n=869).

Oštećenje bubrega

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min), za razliku od zdravih osoba, nije bilo značajnih razlika u prosječnom poluvremenu eliminacije (37,7 prema 32,4 h) ili u klirensu (21,2 prema 25,0 l/h). Mjerenjem masenog bilansa utvrđeno je da se oko 57% radioaktivno markiranog olanzapina izlučuje preko mokraće, uglavnom u vidu metabolita.

Oštećenje jetre

Mala studija o djelovanju oštećene jetre kod 6 ispitanika sa klinički značajnom (Childs Pugh klasifikacija A (n=5) i B (n=1) cirozom otkrila je mali efekat na farmakokinetiku oralno primjenjenog

olanzapina (2,5 - 7,5 mg pojedinačna doza): Ispitanici sa blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povećan sistemski klirens i brže vrijeme polueliminacije u poređenju sa ispitanicima bez disfunkcije jetre (n=3). Među ispitanicima sa cirozom (4/6; 67%) bilo je više pušača nego među ispitanicima bez disfunkcije jetre (0/3; 0%).

Pušenje

Kod nepušača (muškaraca i žena) prosječno poluvrijeme eliminacije duže je nego kod pušača (38,6 sati naspram 30,4 sati), a klirens je manji (18,6 l/satu naspram 27,7 l/satu).

Klirens olanzapina iz plazme je niži kod starijih osoba nego kod mladih, a takođe je niži kod žena nego muškaraca i kod nepušača nego kod pušača. Međutim, razlike u vrijednostima klirensa olanzapina usljed uticaja starosne dobi, spola, pušenja ili nepušenja, male su u poređenju sa opštim individualnim razlikama klirensa među pojedincima.

U ispitivanju kod bijelaca, Japanaca i Kineza, između ove tri populacije nije bilo razlike u farmakokinetičkim parametrima.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (starosti od 13 do 17 godina): Farmakokinetika olanzapina je slična kod adolescenata kao i kod odraslih. U kliničkim istraživanjima prosječna izloženost olanzapinu bila je približno 27% veća kod adolescenata. Demografska razlika između adolescenata i odraslih uključuje nižu prosječnu tjelesnu masu i manje adolescenata pušača. Ovi faktori su možda doprinijeli višoj prosječnoj izloženosti primijećenoj kod adolescenata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (toksičnost jedne doze)

Znakovi oralne toksičnosti olanzapina kod glodara karakteristični su za jake neuroleptičke supstance: hipoaktivnost, koma, tremor, klonične konvulzije, salivacija i depresivno dobijanje tjelesne mase. Srednje letalne doze iznosile su oko 210 mg/kg (za miševe) i 175 mg/kg (za pacove). Psi su podnosili pojedinačne oralne doze do 100 mg/kg bez mortaliteta. Klinički znakovi bili su sedacija, ataksija, tremor, ubrzano kucanje srca, otežano disanje, mioza i anoreksija. Kod majmuna su pojedinačne oralne doze olanzapina do 100 mg/kg izazivale iznemoglost, a još veće doze stanje polusvijesti.

Toksičnost ponavljanih doza

U studijama koje su trajale do 3 mjeseca na miševima i do godinu dana na pacovima i psima, predominantne reakcije bile su depresija centralnog nervnog sistema, antiholinergični efekti i periferni hematološki poremećaji. Razvila se tolerancija na depresiju CNS. Pri visokim dozama došlo je do smanjenja parametara rasta. Reverzibilne pojave, konzistentne sa povišenim nivoom prolaktina kod pacova, bile su smanjena težina ovarijuma i materice, kao i morfološke promjene na epitelu vagine i na mliječnim žljezdama.

Hematološka toksičnost

Kod svih vrsta je ustanovljen uticaj na hematološke parametre, uključujući i redukciju broja leukocita u cirkulaciji miševa ovisnu o dozi, te nespecifičnu redukciju broja leukocita u cirkulaciji kod pacova; međutim, nije bilo dokaza o citotoksičnom dejstvu na koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se kod nekoliko pasa kojima je davano 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] bila je 12 do 15 puta veća nego kod čovjeka kojem je data doza od 12 mg). Kod pasa sa citopenijom nije bilo sporednih dejstava na progenitorske i proliferativne ćelije koštane srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije pokazao teratogena dejstva. Sedacija je uticala na performanse mužjaka pacova pri parenju. Doze od 1,1 mg/kg (doze 3 puta veće od maksimalne humane doze) uticale su na estrusni ciklus, a doze od 3 mg/kg (9 puta veće od maksimalnih humanih doza) uticale su na parametre reprodukcije kod pacova. Primijećen je sporiji razvoj fetusa i tranzitorni pad nivoa aktivnosti mladunaca pacova čije su majke dobijale olanzapin.

Mutagenost

Olanzapin nije ispoljio mutageno ili klastogeno dejstvo u čitavom nizu standardnih testova, kao što su testiranje bakterijske mutacije te in vitro i in vivo testovi na sisarima.

Kancerogenost

Na osnovu rezultata dobijenih u studijama na miševima i pacovima zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidratna
Hidroksipropil celuloza LF (KluCEL LF)
Krospovidon
Mikrokristalna celuloza PH 102
Magnezij stearat

Film obloga:

Opadry AMB White (OY-B-28920), koji se sastoji od: polivinil alkohola, titanij dioksida (E171), talka (E553b), IP23100/IA63400 u omjeru 1/1 lecitin/talk i ksantan smole (E415).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 (dvije) godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Al/Al blister, pakovanje sa 28 film tableta.
28 film tableta/2 blistera/1 kutija.

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema pristupačnih podataka o potencijalnim neželjenim djelovanjima lijeka na okolinu. Lijek uništavati u skladu sa važećim lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.
Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

Proizvođač gotovog lijeka

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.
Sancaklar 81100 Düzce Türkiye

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo
Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Δ OLFREX, 5 mg, film tableta: 04-07.3-2-3884/22 od 02.10.2023.

Δ OLFREX, 5 mg, film tableta: 04-07.3-2-3885/22 od 02.10.2023.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

02.10.2023.godine