

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

Δ ZAPIN 5 mg, film tableta

Δ ZAPIN 10 mg, film tableta

olanzapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

ZAPIN film tableta 5 mg

Svaka film tableta sadrži 5 mg olanzapina.

ZAPIN film tableta 10 mg

Svaka film tableta sadrži 10 mg olanzapina.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Olanzapin je indikovano za liječenje akutne faze šizofrenije sa izraženim pozitivnim simptomima (sumanutost, halucinacije, sumnjičavost, dezorganizovano mišljenje) ili negativnim simptomima (zaravnjeni afekt, emocionalno i socijalno povlačenje, osiromašenje govora). U bolesnika u kojih je početno liječenje bilo djelotvorno, olanzapin tokom dugotrajne terapije uspješno održava kliničko poboljšanje.

Olanzapin je indikovano za liječenje umjerenih i teških maničnih epizoda.

Olanzapin je indikovano za sprječavanje recidiva kod bolesnika sa bipolarnim poremećajem, kod kojih je liječenje manične epizode olanzapinom bilo djelotvorno.

4.2. Doziranje i način primjene

Šizofrenija:

Preporučena početna doza iznosi 10 mg olanzapina jedanput na dan.

Manične epizode:

Početna doza je 15 mg olanzapina jednom dnevno kao monoterapija ili 10 mg na dan u kombinaciji sa drugim lijekovima (vidi dio 5.1.) .

Sprječavanje recidiva bipolarnog poremećaja:

Preporučena doza je 10 mg olanzapina jedanput dnevno. Kod bolesnika koji su primali olanzapin za liječenje manične epizode, nastavite terapiju istom dozom za sprječavanje relapsa. Ako dođe do nove manične, miješane, ili depresivne epizode, liječenje olanzapinom treba nastaviti (uz optimizaciju doze prema potrebi) uz dopunsku terapiju za liječenje simptoma poremećaja raspoloženja, u skladu sa kliničkom slikom.

Tokom liječenja šizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno podesiti na temelju pojedinačne kliničke slike u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećavanje doze, iznad preporučene početne doze, savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene, i treba uopšteno nastupiti u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utiče na apsorpciju. U slučaju prestanka liječenja olanzapinom, treba razmotriti postepeno smanjivanje doze.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indikovana, no treba je razmotriti kod osoba u dobi od 65 godina i starijim, kada to opravdavaju klinički faktori (također vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem bubrega i/ili jetre

Za ove se bolesnike treba razmotriti niža početna doza (5 mg). U slučajevima umjerene insuficijencije jetre (ciroza, Child-Pugh klasa A ili B), početna doza treba biti 5 mg i može se povećavati samo uz oprez.

Pušači

Početna doza i raspon doze ne moraju se rutinski mijenjati za nepušače u odnosu na pušače. Pušenje može indukovati metabolizam olanzapina. Preporučuje se klinički nadzor, a po potrebi se može razmotriti i povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.5).

Ako je prisutno više faktora koji mogu usporiti metabolizam (ženski pol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indikovano, treba biti konzervativno kod takvih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih 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 bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1. Bolesnici s poznatim rizikom od glaukoma uskoga ugla.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Za poboljšanje kliničkog stanja bolesnika, tokom liječenja antipsihoticima potrebno je nekoliko dana do nekoliko sedmica. U tom razdoblju bolesnike treba pažljivo pratiti.

Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje kod bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 sedmica) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanih demencijom, zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrtnosti kod bolesnika liječenih olanzapinom u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo (3,5% u odnosu na 1,5%). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ili trajanjem liječenja. Faktori rizika koji mogu pogodovati povećanom mortalitetu u ovoj populaciji bolesnika uključuju dob iznad 65 godina, disfagiju, sedaciju, malnutriciju i dehidraciju, bolesti pluća (npr. upala pluća sa ili bez aspiracije) ili istovremena primjena benzodiazepina. Međutim, incidencija smrtnosti bila je veća kod bolesnika liječenih olanzapinom nego kod bolesnika koji su primali placebo, nezavisno od ovih faktora rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad) uključujući smrtne slučajeve. Kod bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CV štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebom (1,3% u odnosu na 0,4%). Svi bolesnici koji su liječeni olanzapinom i placebom kod kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali faktore rizika. Dob starija od 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao faktori rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoza povezanih s dopaminskim agonistima kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim ispitivanjima, pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije zabilježeni su vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio djelotvorniji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj djelotvornoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su

na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tokom cijelog ispitivanja. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan, te je potom titrirana do najviše 15 mg/dan, na temelju procjene ispitivača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno po život opasno stanje povezano s primjenom antipsihotika. Rijetki su slučajevi zabilježili da je NMS povezan uz primjenu olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza i poremećaji srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvatati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se kod bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili dobije neobjašnjivu povišenu temperaturu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su zabilježeni hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa, ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima zabilježeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući faktor. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama korištenja antipsihotika, na primjer redovno mjerenje početne vrijednosti glukoze u krvi 12 sedmica nakon početka liječenja olanzapinom te jednom godišnje nakon toga. Kod bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući olanzapin, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili faktorima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovno pratiti zbog pogoršanja glikemije. 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.

Promjene vrijednosti lipida

Zapažene su neželjene promjene vrijednosti lipida, uočene kod bolesnika liječenih olanzapinom u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti, posebno kod bolesnika s dislipidemijom ili kod bolesnika s faktorima rizika za razvoj poremećaja lipida. kod bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući olanzapin, potrebno je redovno pratiti nivo lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 sedmica nakon početka liječenja olanzapinom, te svakih 5 godina nakon toga.

Antiholinergičko djelovanje

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

Funkcija jetre

Često je uočen prolazni asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza, ALT i AST, naročito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola kod bolesnika s povišenim ALT i/ili AST, kod bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, kod bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre, te kod bolesnika koji su liječeni potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnostikuje hepatitis (uključujući hepatocelularno, holestatsko ili miješano oštećenje jetre).

Neutropenija

Oprez je potreban kod bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, kod bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, kod bolesnika s anamnezom depresije/toksičnosti koštane srži uzrokovane lijekovima, kod bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovane komorbiditetnom bolesti, zračenjem ili kemoterapijom te kod bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolesti. Neutropenija je često zabilježena kod istovremene primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje vrlo su rijetko zabilježeni ($\geq 0.01\%$ i $< 0,01\%$), nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produženja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [msek] bilo kada nakon početne vrijednosti kod bolesnika s početnom vrijednošću $QTcF < 500$ milisekundi) bila su manje česta (0,1% do 1%) kod bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u poređenju sa placebo. Međutim, oprez je potreban prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produžuju QTc-interval, naročito kod starijih osoba, kod bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-interval, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezemijom.

Tromboembolija

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

Opšta aktivnost centralnog nervnog sistema

S obzirom na primarne učinke olanzapina na centralni nervni sistem, oprez je potreban kod njegove primjene u kombinaciji s drugim centralno djelujućim lijekovima i alkoholom. S obzirom da olanzapin in vitro pokazuje antagonizam s dopaminom, on može imati antagonistička djelovanja na direktne ili indirektne agoniste dopamina.

Napadi

Olanzapin treba oprezno primjenjivati kod bolesnika koji su imali u anamnezi napade ili su izloženi faktorima koji mogu sniziti prag za napade. Zabilježeno je da se napadi manje često pojavljuju kod bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva zabilježeni su u anamnezi napadi ili faktori rizika za nastanak napada.

Tardivna diskinezija

U ispitivanjima usporednih skupina u trajanju do godinu dana ili kraće, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno nižom incidencijom diskinezije koja se javlja s liječenjem. Međutim, rizik pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću, te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije kod bolesnika na olanzapinu treba razmotriti snižavanje doze ili prekid liječenja. Ovi se simptomi mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida liječenja.

Posturalna hipotenzija

U kliničkim ispitivanjima olanzapina, posturalna hipotenzija nije bila često uočena kod starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog pritiska kod bolesnika starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt

Nakon stavljanja olanzapina na tržište zabilježen je događaj iznenadne srčane smrti kod bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju, rizik pretpostavljene iznenadne srčane smrti kod bolesnika liječenih olanzapinom, bio je otprilike dvostruko veći nego kod bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju, rizik olanzapina bio je uporediv s rizikom za atipične antipsihotike uključene u kombinovanu analizu.

Pedijatrijska populacija

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

Ostala upozorenja

Zapin film tablete za usta sadrže laktozu. Bolesnici sa nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

Potencijalne interakcije koje utiču na olanzapin

Budući da se olanzapin metabolizira preko CYP1A2, tvari koje mogu specifično indukovati ili inhibirati taj izoenzim mogu uticati na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se indukovati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracije olanzapina. Uočen je samo blagi do umjereni porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerovatno ograničene, ali se preporučuje kliničko praćenje te se može razmotriti povećanje doze olanzapina ako je to potrebno (vidjeti dio 4.2).

Inhibicija CYP1A2

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

Smanjena bioraspoloživost

Aktivni ugljen smanjuje bioraspoloživost oralnog olanzapina za 50 do 60%, te ga treba uzeti najmanje 2 sata prije ili poslije olanzapina. Nije utvrđen značajan uticaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

Mogućnost uticaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na djelovanja direktnih i indirektnih agonista dopamina.

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

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istovremeno s litijem ili biperidenom. Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije indikovalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata, nakon početka istovremene primjene olanzapina.

Opšta aktivnost centralnog nervnog sistema

Potreban je oprez kod bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju centralnog nervnog sistema. Ne preporučuje se istovremena primjena olanzapina s antiparkinsonicima kod bolesnika s parkinsonovom bolesti i demencijom (vidjeti dio 4.4).

QTc interval

Potreban je oprez ako se olanzapin primjenjuje istovremeno s lijekovima za koje se zna da povećavaju QTc interval (vidjeti dio 4.4).

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolisana ispitivanja kod trudnih žena. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog ljekara ako tokom liječenja olanzapinom ostanu trudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene kod ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati 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 ispitivanju na zdravim dojiljama, olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Prosječna izloženost novorođenčeta (mg/kg) u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 1,8% majčine doze olanzapina (mg/kg). Bolesnice treba savjetovati da ne doje dijete ako uzimaju olanzapin.

Plodnost

Nisu poznata djelovanja na plodnost (vidjeti dio 5.3 za pretkliničke podatke).

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Δ Trigonik, lijek s mogućim uticajem na psihičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Najčešće zabilježene neželjene reakcije (uočene kod $\geq 1\%$ bolesnika) povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišene vrijednosti prolaktina, holesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glukozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porast razina jetrenih aminotransferaza (vidjeti dio 4.4), osip, astenija, umor, pireksija, artralgija, povišena razina alkalne fosfataze, visoka razina gama glutamiltransferaze, visoka razina mokraćne kiseline, visoka razina kreatin fosfokinaze i edemi.

Tablelarni popis neželjenih reakcija

Sljedeća tablica prikazuje neželjene reakcije i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijh izvještaja i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalost je definisana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
	Eozinofilija Leukopenija ¹⁰ Neutropenija ¹⁰		Trombocitopenija ¹¹	
Poremećaji imunološkog sistema				
		Hipersenzitivnost ¹¹		
Poremećaji metabolizma i prehrane				

Povećanje tjelesne težine ¹	Povišeni nivoi holesterola ^{2,3} Povišene razine glukoze ⁴ Povišene razine triglicerida ^{2,5} Glukozurija Povećani apetit	Razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Poremećaji nervnog sistema				
Somnolencija	Omaglica Akatizija ⁶ Parkinsonizam ⁶ Diskinezija ⁶	Napadi u većini slučajeva kada su zabilježeni napadi u anamnezi ili faktori rizika za nastanak napada ¹¹ Distonija (uključujući okulogiraciju) Tardivna diskinezija Amnezija ⁹ Disartrija	Neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) ¹² Simptomi ustezanja ^{7,12}	
Srčani poremećaji				
		Bradikardija Produženje QTc (vidjeti dio 4.4)	Ventrikularna tahikardija/fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) ¹¹	
Krvožilni poremećaji				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja				
		Epistaksa ⁹		
Poremećaji probavnog sistema				
	Blaga, prolazna antiholinergička djelovanja uključujući konstipaciju i suha usta.	Abdominalna distenzija ⁹	Pankreatitis ¹¹	
Poremećaji jetre i žuči				

	Prolazni asimptomatski porast nivoa aminotransferaza jetre (ALT, AST), naročito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		Hepatitis (uključujući hepatocelularno, holestatsko ili mješovito oštećenje jetre) ¹¹	
--	--	--	--	--

Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
--	--	--	--	--

	Osip	Reakcija fotoosjetljivosti Alopecija		Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima
--	------	--------------------------------------	--	---

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
---	--	--	--	--

	Artralgija ⁹		Rabdomioli za ¹¹	
--	-------------------------	--	-----------------------------	--

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema				
---	--	--	--	--

		Urinarna inkontinencija, urinarna retencija Otežano mokrenje ¹¹		
--	--	--	--	--

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				
---	--	--	--	--

				Sindrom ustezanja kod novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
--	--	--	--	---

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				
--	--	--	--	--

	Eretilna disfunkcija kod muškaraca Smanjen libido kod muškaraca i žena	Amenoreja Povećanje dojki Galaktoreja kod žena Ginekomastija/povećanje dojki u muškaraca	Prijapizam ¹²	
--	--	--	--------------------------	--

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
---	--	--	--	--

	Astenija Umor Edem Pireksija ¹⁰			
--	--	--	--	--

Pretrage				
-----------------	--	--	--	--

Povišeni nivoi prolaktina u plazmi ⁸	Povišena alkalna fosfataza ¹⁰ Visoka kreatin fosfokinaza ¹¹ Visoka gama glutamiltransferaza ¹⁰ Visoka razina mokraćne kiseline ¹⁰	Povišen ukupni bilirubin		
---	--	--------------------------	--	--

1 Klinički značajno povećanje tjelesne težine uočeno je u svim početnim kategorijama indeksa tjelesne mase (BMI). Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 47 dana), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine bilo je vrlo često (22,2 %), povećanje $\geq 15\%$ bilo je često (4,2 %), a $\geq 25\%$ bilo je manje često (0,8 %). Tokom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 sedmica), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ od početne bilo je vrlo često (64,4 %, 31,7 %, odnosno 12,3 %).

2 Prosječni porast vrijednosti lipida natašte (ukupni holesterol, LDL holesterol i trigliceridi) bio je veći kod bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

3 Uočeno za početne normalne nivoe natašte ($< 5,17$ mmol/l) koje su porasle na visoke nivoe ($\geq 6,2$ mmol/l). Promjene ukupnog holesterola natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 5,17 < 6,2$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 6,2$ mmol/l) bile su vrlo česte.

4 Uočeno za početne normalne nivoe natašte ($< 5,56$ mmol/l) koje su porasle na visoke nivoe (≥ 7 mmol/l). Promjene vrijednosti glukoze natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 5,56 < 7$ mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 7 mmol/l) bile su vrlo česte.

5 Uočeno za početne normalne nivoe natašte ($< 1,69$ mmol/l) koje su porasle na visoke nivoe ($\geq 2,26$ mmol/l). Promjene vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 1,69 < 2,26$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 2,26$ mmol/l) bile su vrlo česte.

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

7 Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje zabilježeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

8 U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 sedmica, koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnog raspona u približno 30 % bolesnika liječenih olanzapinom s normalnom početnom vrijednosti prolaktina. Kod većine ovih bolesnika povećanja su bila uopšteno blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

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

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

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

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

Dugotrajna izloženost (najmanje 48 nedelja)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne neželjene reakcije poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL holesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. Kod odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, brzina povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon otprilike 6 mjeseci.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim ispitivanjima kod starijih bolesnika s demencijom, liječenje olanzapinom bilo je povezano s povišenom incidencijom smrti i cerebrovaskularnih neželjenih reakcija u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.4). Vrlo česte neželjene reakcije povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su poremećen hod i padanje. Često su uočeni pneumonija, povišena tjelesna temperatura, letargija, eritem, vizualne halucinacije i urinarna inkontinencija.

U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s psihozom uzrokovanom lijekom (agonisti dopamina) povezanom s Parkinsonovom bolešću, vrlo često je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija i češće nego s placebom.

U jednom kliničkom ispitivanju kod bolesnika s bipolarnom manijom, kombinacijska terapija valproata i olanzapina uzrokovala je incidenciju neutropenije od 4,1%; mogući faktor koji je tome pridonio mogle su biti visoke razine valproata u plazmi. Olanzapin primijenjen s litijem ili valproatom rezultirao je povećanim nivoima ($\geq 10\%$) tremora, suhoće usta, povećanjem apetita i povećanjem tjelesne težine. Poremećaji govora također su često zabilježeni. Tokom liječenja olanzapinom u kombinaciji s litijem ili divaloproksom, porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne pojavio se u 17,4% bolesnika tokom akutnog liječenja (do 6 nedelja). Dugotrajno liječenje olanzapinom (do 12 mjeseci) zbog prevencije relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem bilo je povezano s povećanjem tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine kod 39,9% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indikovano za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena poređenju odraslih i adolescenata, poređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata sa podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Slijedeća tablica sažima neželjene reakcije zabilježene sa većom učestalosti kod adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili neželjene reakcije identifikovane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima kod adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ($\geq 7\%$) češće javlja u populaciji adolescenata u poređenju s odraslim osobama s uporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine, bili su veći tokom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 nedelje), nego tokom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedene učestalosti definisane su kako slijedi: Vrlo često ($\geq 1/10$) Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Poremećaji metabolizma i prehrane
Vrlo često: Povećanje tjelesne težine ¹³ , povećane vrijednosti triglicerida ¹⁴ , povećani apetit
Često: Povišene vrijednosti holesterola ¹⁵
Poremećaji nervnog sistema
Vrlo često: Sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju i pospanost)
Poremećaji probavnog sistema
Često: Suha usta
Poremećaji jetre i žuči
Vrlo često: Povišenje razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4)
Pretrage
Vrlo često: Smanjenje ukupnog bilirubina, povećan GGT, povišene razine prolaktina u plazmi ¹⁶

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

14 Uočeno za normalne početne nivoe triglicerida natašte ($< 1,016$ mmol/l) koje su porasle na visoke nivoe ($\geq 1,467$ mmol/l) i promjene vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 1,016$ mmol/l $< 1,467$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 1,467$ mmol/l).

15 Često su uočene promjene ukupnog holesterola natašte od normalnih početnih vrijednosti ($< 4,39$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 5,17$ mmol/l). Vrlo česte su bile promjene ukupnih razina holesterola natašte od graničnih početnih vrijednosti ($\geq 4,39$ $< 5,17$ mmol/l) do visokih ($\geq 5,17$ mmol/l).

16 Povišeni razini prolaktina u plazmi zabilježeni su kod 47,4% adolescentnih bolesnika.

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 koristi/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 nasoj 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

Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija >10%) obuhvataju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizatriju, različite ekstrapiramidne simptome, te smanjen nivo svijesti u rasponu od sedacije do kome. Druge medicinski značajne posljedice predoziranja obuhvaćaju delirij, konvulzije, komu, mogući neuroleptički maligni sindrom, respiratornu depresiju, aspiraciju, hipertenziju ili hipotenziju, srčane aritmije (<2% slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni arrest. Zabilježeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali opisano je i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

Liječenje

Ne postoji specifični antidot za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indikovani standardni postupci za liječenje predoziranja (tj. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istovremena primjena aktivnog ugljena smanjuje oralnu bioraspoloživost olanzapina za 50 do 60%.

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

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepi
ATC : N05AH03

Farmakodinamički učinci

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

U pretkliničkim ispitivanjima, olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore (K_i ; <100 nM) za serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; holinergičke muskarinske receptore M₁-M₅; α_1 adrenergičke; i histaminske H₁ receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja za receptore. Olanzapin je in vitro pokazao veći afinitet za serotonininske 5HT₂ nego dopaminske D₂ receptore te veće djelovanje na 5HT₂ nego D₂ u in vivo modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A₁₀) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinaka na strijatalne (A₉) puteve uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je

smanjivao uslovljeni odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke neželjene reakcije. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u tzv "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET), jednostruka oralna doza (10 mg) olanzapina kod zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5HT_{2A} nego dopaminskih D₂ receptora.

Osim toga, ispitivanje jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. single photon emission computed tomography), snimanja kod bolesnika sa šizofrenijom, otkrila su da bolesnici koji reaguju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D₂ receptora od bolesnika koji su reagovali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila uporediva s onom kod bolesnika koji su reagovali na klozapin.

Klinička djelotvornost

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

U mutinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju šizofrenije, šizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvatalo 1481 bolesnika s različitim stepenima pridruženih simptoma depresije (prosječna početna vrijednost od 16,6 po Montgomery-Asberg ljestvici depresije), prospektivna sekundarna analiza vrijednosti promjene raspoloženja od početnog do krajnjeg pokazala je statistički značajno poboljšanje ($p=0,001$) u korist olanzapina (-6,0) u odnosu na haloperidol (-3,1). Kod bolesnika s manijom ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo i valproat seminatrij (divalproeks) u smanjenju simptoma manije tokom 3 nedelje. Olanzapin je takođe pokazao komparativne rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. sedmici liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istovremene terapije kod bolesnika liječenih litijem ili valproatom tokom najmanje 2 sedmice, dodavanje 10 mg olanzapina (istovremena terapija litijem ili valproatom), rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 nedelja.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa kod bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u grupu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnom krajnjem ishodu-relapsu bipolarnog poremećaja. Olanzapin je također pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u sprječavanju relapsa manije ili relapsa depresije.

U drugom 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa epizode manije, bolesnici koji su postigli remisiju kombinacijom olanzapina i litija te su potom bili randomizirani u grupu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarnog ishoda-relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30%, litij 38,3%; $p=0,055$).

U 18-mjesečnom ispitivanju istovremene terapije kod bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizovani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istovremena terapija olanzapina s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat, primijenjene u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definisanom prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja kod adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja u šizofreniji (6 sedmica) i maniji povezanim s bipolarnim poremećajem I (3 nedelje), a obuhvatila su manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi koja je započinjala s 2,5 mg dnevno i postepeno je povećavana do 20 mg dnevno. Tokom liječenja olanzapinom, kod adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u poređenju sa odraslim osobama. Veličine promjena vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL holesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće kod adolescenata nego kod odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci iz kontrolisanih ispitivanja o održavanju djelovanja ni dugotrajnoj sigurnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontrolisanih ispitivanja.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Olanzapin raspadljiva tableta za usta je bioekvivalent obloženim tabletama olanzapina, sa sličnom brzinom i opsegom apsorpcije. Olanzapin raspadljive tablete za usta mogu se koristiti kao alternativa obloženim tabletama olanzapina.

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putevima. Glavni cirkulišući metabolit je 10-N-glukuronid koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose stvaranju N-dezmetil i 2-hidroksimetil metabolita te u ispitivanjima na životinjama oba pokazuju značajno manje in vivo farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

Eliminacija

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije olanzapina kod zdravih ispitanika nakon peroralne primjene varira ovisno o dobi i spolu.

Kod zdravih, starijih ispitanika (65 godina i više) u odnosu na mlađe ispitanike, srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produžena (51,8 u odnosu na 33,8 sati), a klirens je bio smanjen (17,5 u odnosu na 18,2 l/sat). Farmakokinetička varijabilnost uočena kod starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. Kod 44 bolesnika sa šizofrenijom, u dobi od 65 godina, doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim posebnim profilom štetnih događaja.

Kod žena je srednja vrijednost poluvremena eliminacije nešto duža u odnosu na muškarce (36,7 u odnosu na 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 u odnosu na 27,3 l/sat). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je kod ženskih bolesnika (n=467) pokazao profil sigurnosti uporediv s onim kod muških bolesnika (n=869).

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min) nije bilo značajne razlike u odnosu na zdrave ispitanike u srednjoj vrijednosti poluvremena eliminacije (37,7 u odnosu na 32,4 sata) ili klirensu (21,2 u odnosu na 25,0 l/sat). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se oko 57% olanzapina označnog radioizotopom pojavljuje u mokraći, uglavnom u obliku metabolita.

Pušači

Kod ispitanika pušača s blago poremećenom funkcijom jetre srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produžena (39,3 sata), a klirens (18,0 l/sat) smanjen kao i kod zdravih ispitanika nepušača (48,8 sati odnosno 14,1 l/sat).

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bila je duža nego u ispitanika pušača (38,6 u odnosu na 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 u odnosu na 27,7 l/sat). Klirens olanzapina u plazmi bio je niži kod starijih nego kod mlađih ispitanika, kod žena nego kod muškaraca, te u nepušača nego pušača. Međutim, veličina uticaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvrijeme olanzapina malena je u poređenju sa ukupnom varijabilnosti među pojedincima.

U ispitivanju na bijelcima, Japancima i Kinezima nisu postojale razlike u farmakokinetičkim parametrima između ove tri populacije.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (u dobi od 13 do 17 godina): farmakokinetika olanzapina je slična između adolescenata i odraslih. U kliničkim ispitivanjima, prosječna izloženost olanzapinu bila je približno 27 % viša u adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih obuhvatale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj kod adolescenata.

5.3. Prekliničke studije o bezbjednosti lijeka

Akutna toksičnost (jedna doza)

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

Toksičnost ponavljane doze

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima, prevladavajuća djelovanja bila su depresija centralnog nervnog sistema (SŽS), antiholinergična djelovanja i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju centralnog nervnog sistema razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilna djelovanja u skladu s porastom prolaktina kod štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

Hematološka toksičnost

U svakoj su vrsti pronađena djelovanja na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi kod miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora; međutim, nije nađena citotoksičnost na koštano srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se kod malog broja pasa liječenih s od 8 ili 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost kod čovjeka kojemu je dana doza od 12 mg). Kod pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matičnim i proliferacijskim stanicama koštane srži.

Reproduktivna toksičnost

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

Mutagenost

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

Kancerogenost

Na temelju rezultata ispitivanja kod miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije karcinogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

ZAPIN film tablete 50 mg:

- laktoza monihrat
- mikrokristalna celuloza
- hipromeloza
- krospovidon
- silicij koloidni anhidratni
- talk
- magnezij stearat.

Film: Opadry II žuti, prečišćena voda.

ZAPIN film tablete 100 mg:

- laktoza monihrat
- mikrokristalna celuloza
- hipromeloza
- krospovidon

- silicij koloidni anhidratni
- talk
- magnezij stearat.

Film: Opadry II žuti, prečišćena voda.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok trajanja:3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

ZAPIN film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta, ujednačene, okrugle, žute, filmom obložene tablete, sa diobenom crtom na jednoj strani) od 50 mg olanzapina.
Kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta, (ujednačene, okrugle, žute filmom obložene tablete) od 100 mg olanzapina.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Broj i datum rješenja o stavljanju lijeka u promet

Δ Zapin, film tableta, 30 x 5 mg: 04-07.3-2-2403/16 od 03.03.2017.

Δ Zapin, film tableta, 30 x 5 mg: 04-07.3-2-2404/16 od 03.03.2017.

9. Datum posljednje revizije teksta

Januar, 2017.