

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Olandix®

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Olandix 5 mg raspadljiva tableta za usta sadržava 5 mg olanzapina.

Jedna Olandix 10mg raspadljiva tableta za usta sadržava 10 mg olanzapina.

Pomoćne tvari:

Svaka raspadljiva tableta za usta (Olandix 5mg , Olandix 10mg) sadržava 1 mg D-glukoze.

Svaka Olandix 5mg raspadljiva tableta za usta sadržava 0.4 mg boje Tartrazine (E102).

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidi poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Olandix 5mg raspadljiva tableta za usta je tamnožuto prošarana, pljosnata okrugla tableta, bez oznaka, hrapavih rubova i površina

Olandix 10mg raspadljiva tableta za usta je žuto prošarana, pljosnata okrugla tableta, bez oznaka, hrapavih rubova i površina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

Olanzapin je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tokom nastavka terapije bolesnika koji su pokazali početni odgovor na liječenje.

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerene do teške manične epizode.

Kod bolesnika s maničnom epizodom koja je pokazala odgovor na liječenje olanzapinom, olanzapin je indiciran za prevenciju ponovne pojave bolesti u osoba s bipolarnim poremećajem (vidi poglavlje 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Shizofrenija: Preporučena početna doza za olanzapin jest 10 mg/dan.

Manična epizoda: Početna doza je 15 mg kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji, ili 10 mg dnevno u kombiniranoj terapiji (vidi poglavlje 5.1).

Prevenција ponovnog javljanja bolesti kod bipolarnog poremećaja: Preporučena početna doza je 10 mg/dan. U bolesnika koji su primali olanzapin za liječenje manične epizode, terapiju za sprečavanje ponovne pojave bolesti nastavite sa istom dozom. Ukoliko se pojavi nova manična, miješana, ili depresivna epizoda, treba nastaviti liječenje olanzapinom (a dozu optimizirati prema potrebi) sa suplementarnom terapijom za liječenje simptoma raspoloženja, kao što je klinički indicirano.

Tokom liječenja shizofrenije, manične epizode i prevencije ponovne pojave bolesti kod bipolarnog poremećaja, dnevna se doza može naknadno prilagođavati na temelju individualnog kliničkog statusa u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećavanje na dozu veću od preporučene početne doze, savjetuje se tek nakon odgovarajućeg ponovnog kliničkog ocjenjivanja, a općenito se provodi u vremenskim razmacima od najmanje 24 sata. Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na njegovu apsorpciju. Kada se olanzapin ukida, valja voditi računa o postupnom snižavanju doze.

Olanzapin raspadljiva tableta za usta stavlja se u usta, gdje će se brzo raspasti u slini, pa se može lako progutati. Iz usta je teško odstraniti intaktnu raspadljivu tabletu za usta. S obzirom na to da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba ju uzeti odmah po otvaranju blistera. Drugi je način upotrebe taj, da se tableta neposredno prije primjene pusti da se raspadne u čaši punoj vode ili nekog drugog prikladnog pića (soka od naranče, jabuke, u mlijeku ili kavi).

Olanzapin raspadljiva tableta za usta je bioekvivalentna olanzapin obloženim tabletama, sa sličnom brzinom i opsegom apsorpcije. Ima isto doziranje i učestalost primjene kao i olanzapin obložene tablete. Olanzapin raspadljive tablete za usta mogu se upotrebljavati kao alternativa olanzapin obloženim tabletama.

Nema iskustva s liječenjem u djece.

Stariji bolesnici: Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, ali na nju valja pomišljati u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada to opravdavaju klinički faktori (vidi poglavlje 4.4)

Bolesnici s oštećenjem bubrega i/ili jetre: U takvih bolesnika treba razmisliti o primjeni niže početne doze (5 mg). U slučajevima umjerene hepatičke insuficijencije (ciroza, Child-Pugh klasa A ili B), početna doza treba iznositi 5 mg, a povećava se samo uz primjenu opreza.

Spol: U odnosu na bolesnike muškarce, početnu dozu i raspon doze nije potrebno rutinski mijenjati za bolesnice.

Pušači: Početnu dozu i raspon doze ne treba rutinski mijenjati za nepušače u odnosu na pušače.

Kada je prisutno više od jednoga faktora, koji bi mogli rezultirati sporijim metabolizmom (ženski spol, gerijatrijska dob, status nepušača), valja razmotriti mogućnost smanjenja početne doze. Povećanje doze u takvih bolesnika treba, ukoliko je indicirano, biti konzervativno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari. Bolesnici u kojih je poznato da postoji rizik od glaukoma uskoga kuta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Vrlo rijetko je zabilježena hiperglikemija i/ili razvoj ili pogoršanje šećerne bolesti, koje su povremeno bile povezane s ketoacidozom ili komom, uključujući nekoliko primjera sa smrtnim ishodom. U nekim je slučajevima zabilježeno da je tome prethodio porast tjelesne težine, što može biti predisponirajući faktor. Preporučuje se provoditi prikladno kliničko praćenje, osobito u dijabetičara, te u bolesnika s faktorom rizika od razvoja *diabetes mellitus-a*.

U kliničkim ispitivanjima koja su bila kontrolirana placebom (vidi poglavlje 4.8) zapažene su nepoželjne promjene lipida u bolesnika liječenih olanzapinom. Liječenje promjena lipida treba provoditi onako, kako je klinički prikladno.

Vrlo rijetko (<0,01%) su zabilježeni akutni simptomi, kao što je znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina, ili povraćanje, kada se primjena olanzepina naglo prekidala. Kada se olanzapin ukida, dozu treba postupno snižavati.

Istovremeno postojeća bolest: Dok je *in vitro* olanzapin pokazao antikolinergičko djelovanje, iskustvo je tokom kliničkih ispitivanja otkrilo nisku incidenciju s tim povezanih događaja. No, s obzirom na to da je ograničeno kliničko iskustvo sa olanzapinom u bolesnika s istovremenom bolešću, savjetuje se oprezno postupati, kada se lijek propisuje bolesnicima s hipertrofijom prostate, ili paralitičkim ileusom i srodnim stanjima.

Ne preporučuje se uporaba olanzapina u liječenju psihoze koja je povezana s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. U kliničkim su ispitivanjima bila vrlo često zabilježena pogoršanja parkinsonske simptomatike i halucinacije i učestalije nego kod placeba (vidi poglavlje 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičnih simptoma. U tim je ispitivanjima bilo potrebno da bolesnici budu u početku stabilni na najnižoj djelotvornoj dozi antiparkinsonskih lijekova (dopaminski agonist), te da tokom cijeloga ispitivanja ostanu na istim antiparkinsonskim lijekovima i dozama. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan, a titrirana je do najviše 15 mg/dan na temelju prosudbe ispitivača.

Olanzapin nije odobren za liječenje psihoze povezane s demencijom i/ili bihevioralnih smetnji, pa se zbog porasta mortaliteta i rizika od cerebrovaskularnog infarkta ne preporučuje za uporabu u te posebne skupine bolesnika. U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (u trajanju od 6 do 12 sedmica) starijih bolesnika (srednja dob 78 godina) s psihozom povezanom s demencijom i/ili s poremećenim oblicima ponašanja, postojalo je 2-struko povećanje incidencije smrti u bolesnika liječenih olanzapinom, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5 u odnosu na 1,5). Veća incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja dnevna doza 4,4 mg) ili s trajanjem liječenja. Faktori rizika koji tu populaciju bolesnika mogu predisponirati za povećani mortalitet, uključuju dob > 65 godina, disfagiju, sedaciju, nedovoljnu prehranu i dehidraciju, plućne bolesti (npr. pneumonija sa aspiracijom ili bez nje), ili istovremenu uporabu benzodiazepina. No, bez obzira na te faktore rizika, incidencija smrti bila je viša u bolesnika koji su liječeni olanzapinom, nego u bolesnika koji su primali placebo.

U istim su kliničkim ispitivanjima zabilježeni cerebrovaskularni štetni događaji (cerebrovascular adverse events – CVAE, npr. moždana kap, tranzitorni ishemijski atak), uključujući one sa smrtnim ishodom. U bolesnika koji su liječeni sa olanzapinom, postojao je 3-struki porast CVAE u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali placebo (1,3% prema 0,4%). Svi su bolesnici koji su liječeni sa olanzapinom i placebom i koji su doživjeli neki cerebrovaskularni događaj, imali prethodno postojeće faktore rizika. Kao faktori rizika za pojavu CVAE povezanu s liječenjem olanzapinom identificirana je dob >75 godina i vaskularna/mješovita demencija. U tim ispitivanjima nije utvrđena učinkovitost olanzapina.

Tokom liječenja antipsihoticima, može potrajati nekoliko dana do nekoliko sedmica da se popravi kliničko stanje bolesnika.

Često su se, pogotovo početkom liječenja, viđala prolazna, asimptomatska povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza, alanin-transferaze (ALT), aspartat-transferaze (AST). Valja oprezno postupati u bolesnika s povišenim ALT i/ili AST vrijednostima, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s otprije postojećim stanjima koja su povezana s ograničenom jetrenom funkcionalnom rezervom, te u bolesnika koji se liječe s potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. U slučaju povišenih ALT i/ili AST vrijednosti tokom liječenja, treba organizirati kontrolu vrijednosti i pomišljati na sniženje doze. U slučajevima u kojima je dijagnosticiran hepatitis (uključujući hepatocelularnu, holestatsku ili mješovitu ozljedu jetre), potrebno je prekinuti liječenje olanzapinom.

Kao kod drugih neuroleptika, potrebno je oprezno postupati u bolesnika koji iz bilo kojeg razloga imaju niski broj leukocita i/ili neutrofila, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna to uzrokuju neutropeniju, u bolesnika koji imaju u anamnezi lijekovima induciranu depresiju koštane srži/toksičnost po koštanu srž, u bolesnika s depresijom koštane srži, koja je uzrokovana istovremeno postojećecom bolesti, radioterapijom ili kemoterapijom, te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima, ili s mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana, kada se istovremeno koriste olanzapin i valproat (vidi poglavlje 4.8).

O istovremenoj primjeni s litijem i valproatom (vidi poglavlje 5.1) postoje ograničeni podaci. Nisu dostupni klinički podaci o istovremenoj terapiji olanzapinom i karbamazepinom, no provedena je farmakokinetička studija (vidi poglavlje 4.5).

Neuroleptički maligni sindrom (NMS): NMS je stanje koje potencijalno ugrožava život, povezano s medikacijom antipsihoticima. Zabilježena su i izvješća o rijetkim slučajevima koji su zabilježeni kao NMS u vezi sa olanzapinom. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, ukočenost mišića, izmijenjen mentalni status, te znakovi autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaji srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišene vrijednosti kreatinin-fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ukoliko se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS, ili ako bolesnika ima neobjašnjeno visoku temperaturu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, svi se antipsihotici, uključujući olanzapin, moraju prestati davati.

Olanzapin je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika koji u anamnezi imaju konvulzije, ili koji su podložni faktorima koji bi mogli sniziti prag izbijanja konvulzija. Za konvulzije je zabilježeno da se rijetko javljaju u bolesnika, kada se liječe sa olanzapinom. U većini je tih slučajeva zabilježeno da je postojala anamneza konvulzija ili faktora rizika za konvulzije.

Tardivna diskinezija: U poredbenim ispitivanjima koja su trajala godinu dana ili kraće, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno nižom incidencijom diskinezije koja se javlja pri liječenju. No, rizik od tardivne diskinezije povećava se kod dugotrajne izloženosti, pa zbog toga, ako se u bolesnika na olanzapinu pojave znakovi ili simptomi tardivne diskinezije, potrebno je uzeti u obzir mogućnost snižavanja doze ili prekida liječenja. Ti se simptomi mogu privremeno pogoršati, ili se čak javiti nakon prestanka liječenja.

S obzirom na primarne učinke olanzapina na centralni nervni sistem, valja oprezno postupati, kada se lijek uzima u kombinaciji s drugim lijekovima sa centralnim djelovanjem, te sa alkoholom. Budući da *in vitro* pokazuje dopaminski antagonizam, olanzapin može imati antagonizirajuće djelovanje na učinke direktnih ili indirektnih dopaminskih agonista.

U kliničkim je ispitivanjima olanzapina rijetko zapažana posturalna hipotenzija u starijih osoba. Kao i kod drugih antipsihotika, preporučuje se periodički mjeriti krvni tlak u bolesnika starijih od 65 godina.

U kliničkim su ispitivanjima klinički značajne QTc prolongacije (QT korekcija Fridericia [QTcF] = 500 milisekunda [msec] bile kada nakon osnovne vrijednosti u bolesnika sa

osnovnom vrijednošću QTcF <500 msec), te su bile manje česte (0,1% do 1%) u bolesnika koji su liječeni olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim srčanim događajima, u usporedbi s placebom. No, kao i kod drugih antipsihotika, oprez je potreban, kada se olanzapin propisuje zajedno s lijekovima za koje se zna da povećavaju QTc interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom produljenog QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezomijom.

U vrlo rijetkim je slučajevima (<0,01%) zabilježena privremena povezanost liječenja olanzapinom i venske tromboembolije. Uzročna povezanost između pojave venske tromboembolije i liječenja sa olanzapinom nije utvrđena. No, s obzirom na to da bolesnici sa shozofrenijom često pokazuju stečene faktore rizika za vensku tromboemboliju, potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika od venske tromboembolije, npr. imobilizacija bolesnika, te poduzeti preventivne mjere.

Tablete su krhke, pa se ne smiju istiskivati kroz blister. Tableta se iz blistera vadi tako da se donja folija blistera odlijepi.

D-glukoza: Olazapin Teva raspadljiva tableta za usta sadržava D-glukozu: bolesnici sa rijetkom malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Treba oprezno postupati u bolesnika koji primaju gotove lijekove koji mogu uzrokovati depresiju centralnog nervnog sistema.

Moguće interakcije koje utječu na olanzapin: Budući da se olanzapin metabolizira putem CYP1A2, tvari koje mogu specifično inducirati ili inhibirati taj izoenzim, mogu utjecati na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2: Pušenje i karbamazepin mogu inducirati metabolizam olanzapina, što može dovesti do sniženih koncentracija olanzapina. Zapažen je samo neznatan do umjereni porast klirensa olanzapina. Kliničke su posljedice vjerojatno ograničene, no preporučuje se kliničko praćenje bolesnika i pomišljanje na povećanje doze olanzapina, ukoliko je potrebno (vidi poglavlje 4.2).

Inhibicija CYP1A2: Pokazalo se da fluvoksamin, specifični CYP1A2 inhibitor, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednji porast C_{max} olanzapina nakon fluvoksamina iznosio je 54% u žena koje nisu pušile i 77% u muškaraca pušača. Srednji je porast AUC vrijednosti olanzapina bio 52%, odnosno 108%. Potrebno je razmisliti o primjeni niže početne doze olanzapina u bolesnika koji uzimaju fluvoksamin, ili bilo koji drugi CYP1A2 inhibitor, kao što je ciprofloksacin A, a na smanjenje doze olanzapina treba pomišljati ako se započinje s liječenjem s nekim CYP1A2 inhibitorom.

Smanjena bioraspoloživost: Aktivni ugljen smanjuje bioraspoloživost oralnog olanzapina za 50 do 60%, pa ga treba uzimati najmanje 2 sata prije ili nakon olanzapina.

Fluoksetin (CYP2D6 inhibitor), utvrđeno je da jednostruke doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidin ne utječu značajno na farmakokinetiku olanzapina.

Mogući uticaj olanzapina na druge gotove lijekove: Olanzapin može imati antagonistički učinak na djelovanje direktnih i indirektnih dopaminskih agonista.

Olanzapin ne inhibira glavne CYP450 izoenzime *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato se ne očekuje neka osobita interakcija, kao što je verificirano *in vivo* studijama, u kojima nije utvrđena inhibicija metabolizma slijedećih djelatnih tvari: triciklički antidepresivi (koji uglavnom predstavljaju put CYP2D6), varfarin (CYP2C9), teofilin (CYP1A2) ili diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju, kada je primjenjivan istovremeno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje plazmatskih razina valproata nije ukazivalo na to da je nakon istovremenog uvođenja olanzapina potrebno prilagođavati dozu valproata.

4.6 Trudnoća i dojenje

Nisu provedena adekvatna i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnih žena. Bolesnice valja uputiti da, ako tokom liječenja sa olanzapinom ostanu trudne ili namjeravaju zatrudnjeti, o tome obavijeste svojega liječnika. No, s obzirom na to da je iskustvo u primjeni u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći smije primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po plod.

Vrlo su rijetko zaprimana spontana izvješća o tremoru, hipertoniji, letargiji i pospanosti u djecu koju su rodile majke koje su tokom 3. tromjesečja trudnoće uzimale olanzapin.

U ispitivanju na zdravim ženama koje su dojile, olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Procijenjeno je da je srednja izloženost djeteta (mg/kg) u stanju dinamičke ravnoteže bila 1,8% materinje doze olanzapina (mg/kg). Bolesnice je potrebno uputiti da djecu ne doje, ako uzimaju olanzapin.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

Nisu provedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. S obzirom na to da olanzapin može uzrokovati somnolenciju i omaglicu, bolesnike treba uputiti da budu oprezni u vezi rada na mašinama, uključujući i motorna vozila.

4.8 Nuspojave

Nuspojave razvrstane po učestalosti možemo klasificirati kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nije poznato (na temelju dostupnih podataka ne može se procijeniti učestalost)

Vrlo česte nuspojave koje su u kliničkim ispitivanjima bile povezane s upotrebom olanzapina, bile su somnolencija i povećanje tjelesne težine.

U kliničkim je ispitivanjima na starijim bolesnicima s demencijom liječenje olanzapinom bilo povezano s većom incidencijom smrti i cerebrovaskularnim događajima, u usporedbi s placebo (vidi također poglavlje 4.4). Vrlo često su neželjeni učinci povezani s upotrebom olanzapina u toj skupini bolesnika bili abnormaln način hoda i padovi. Često su zapažani pneumonija, povišena tjelesna temperatura, letargija, eritem, vizualne halucinacije i inkontinencija mokraće.

U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s psihozom koja je bila inducirana lijekom (dopaminski agonist) i povezana s Parkinsonovom bolešću, vrlo često je, i češće nego kod placeba, bilo zabilježeno pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti i halucinacija.

U jednom je kliničkom ispitivanju u bolesnika s bipolarnim poremećajem kombinirana terapija valproata s olanzapinom rezultirala incidencijom neutropenije od 4,1%; mogući faktor koji je tome doprinio, mogle bi biti visoke plazmatske razine valproata. Rezultat primjene olanzapina s litijem ili valproatom bile su povišene razine tremora, suha usta, povećani apetit, te porast tjelesne težine. Često je zabilježen i poremećaj govora. Tokom liječenja olanzapinom u kombinaciji s litijem ili divalproksom došlo je do porasta tjelesne težine za 7% kod 17,4% bolesnika za vrijeme akutnog liječenja (do 6 sedmica). Dugotrajno je liječenje olanzapinom (do 12 mjeseci) zbog prevencije ponovne pojave bolesti u bolesnika s bipolarnim poremećajem bilo povezano s povećanjem početne tjelesne težine za 7% kod 39,9% bolesnika.

Slijedeća se tablica nuspojava temelji na izvješću o nuspojavama i laboratorijskim pretragama iz kliničkih ispitivanja.

Poremećaji krvi i limfnog sistema <i>Često:</i> eozinofilija
Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Vrlo često:</i> povećanje tjelesne težine <i>Često:</i> povećani apetit, povišene razine glukoze (vidi niže navedenu napomenu 1), povišene razine triglicerida, povišene razine kolesterola.
Poremećaji nervnog sistema <i>Vrlo često:</i> somnolencija. <i>Često:</i> omaglica, akatizija, parkinsonizam, diskinezija. (vidi i niže navedenu napomenu 2).
Srčani poremećaji <i>Manje često:</i> bradikardija sa ili bez hipotenzije ili sinkope, produljenje QT (vidi također poglavlje 4.4).
Krvožilni poremećaji <i>Često:</i> ortostatska hipotenzija.
Poremećaji probavnog sistema

Često: blagi prolazni antikolinergički učinci, uključujući konstipaciju i suha usta.

Poremećaji jetre i žuči

Često: prolazna asimptomatska povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza (ALT, AST), osobito početkom liječenja (vidi također poglavlje 4.4)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: fotosenzitivna reakcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija, umor, edem.

Pretrage

Vrlo često: povišene plazmatske razine prolaktina, ali su povezane kliničke manifestacije (npr. ginekomastija, galaktoreja, povećanje dojki) bile rijetke. U većine su se bolesnika razine vratile na normalne vrijednosti, bez prekida liječenja.

Manje često: visoka vrijednost kreatin-fosfokinaze.

¹U kliničkim ispitivanjima s olanzapinom na preko 5000 bolesnika s osnovnim razinama glukoze nakon obroka = 7,8 mmol/l, incidencija plazmatskih razina glukoze nakon obroka = 11 mmol/l (što ukazuje na šećernu bolest) bila je 1,0%, u usporedbi s 0,9% kod placeba. Incidencija plazmatskih razina glukoze nakon obroka = 8,9 mmol/l ali < 11 mmol/l (što ukazuje na hiperglikemiju) bila je 2,0%, u usporedbi s 1,6% kod placeba. Također postoje izvješća o hiperglikemiji kao o "vrlo rijetkom" spontanom događaju.

²U kliničkim je ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije kod bolesnika liječenih olanzapinom bila brojčano veća, ali se statistički nije značajno razlikovala od placeba. Bolesnici liječeni olanzapinom imali su manju učestalost parkinsonizma, akatizije i distonije u usporedbi s titriranim dozama haloperidola. Zbog pomanjkanja detaljnih anamnestičkih informacija o prethodnim individualnim akutnim ili tardivnim ekstrapiramidnim smetnjama kretanja, danas se ne može zaključiti da olanzapin uzrokuje manje tardivnu diskineziju i/ili druge tardivne ekstrapiramidne sindrome.

Slijedeća se tablica nuspojava temelji na spontanim postmarketinškim izvješćima.

<p>Poremećaji krvi i limfnog sistema</p> <p><i>Rijetko:</i> leukopenija.</p> <p><i>Vrlo rijetko:</i> trombocitopenija, neutropenija.</p>
<p>Poremećaji imunološkog sistema</p> <p><i>Vrlo rijetko:</i> Alergijska reakcija (npr. anafilaktoidna reakcija, angioedem, pruritus ili urtikarija).</p>
<p>Poremećaji metabolizma i prehrane</p> <p><i>Vrlo rijetko:</i> Hiperglikemija i/ili razvoj ili pogoršanje šećerne bolesti, koje su povremeno bile povezane s ketoacidozom ili komom, bile su vrlo rijetko spontano zabilježene, uključujući neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidi također gornju Napomenu 1 i poglavlje 4.4), hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija i hipotermija.</p>
<p>Poremećaji nervnog sistema</p> <p><i>Rijetko:</i> Zabilježeno je da su se konvulzije rijetko javljale u bolesnika koji su liječeni olanzapinom. U većini su tih slučajeva u anamnezi zabilježene konvulzije ili faktori rizika za konvulzije.</p> <p><i>Vrlo rijetko:</i> U vezi sa olanzapinom zabilježeni su slučajevi neuroleptičkog malignog sindroma (NMS). (Vidi također poglavlje 4.4). Vrlo rijetko je kod olanzapina zabilježen parkinsonizma, distonija (uključujući okulogiraciju) i tardivna diskinezija. Vrlo rijetko su, pri naglom prekidu liječenja s olanzapinom, zabilježeni akutni simptomi kao što je znojenje, insomnija, tremor, anksioznost, mučnina, ili povraćanje.</p>
<p>Srčani poremećaji</p> <p><i>Vrlo rijetko:</i> produljenje QTc, ventrikularna tahikardija/fibrilacija i iznenadna smrt. (Vidi također poglavlje 4.4).</p>
<p>Krvožilni poremećaji</p> <p><i>Vrlo rijetko:</i> tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i trombozu dubokih vena)</p>
<p>Poremećaji probavnog sistema</p> <p><i>Vrlo rijetko:</i> pankreatitis.</p>
<p>Poremećaji jetre i žuči</p> <p><i>Vrlo rijetko:</i> hepatitis.</p>
<p>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</p> <p><i>Vrlo rijetko:</i> rabdomioliza</p>
<p>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</p> <p><i>Rijetko:</i> osip.</p>

<i>Vrlo rijetko:</i> alopecija.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema <i>Vrlo rijetko:</i> poteškoće pri započinjanju mokrenja
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki <i>Vrlo rijetko:</i> prijavizam
Pretrage Povišene transaminaze. <i>Vrlo rijetko:</i> povišena alkalna fosfataza, povišena vrijednost ukupnog bilirubina.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi pri prekomjernom doziranju (incidencija >10%) uključuju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizatriju, razne ekstrapiramidne simptome, te sniženu razinu svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posljedice predoziranja uključuju delirij, konvulzije, komu, moguć neuroleptički maligni sindrom, depresiju disanja, aspiraciju, hipertenziju ili hipotenziju, srčane aritmije (<2% slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni arrest. Smrtni ishodi zabilježeni su u slučajevima akutnog predoziranja s dozama od samo 450 mg, ali je isto tako zabilježeno preživljavanje nakon akutnog predoziranja dozom od 1.500 mg.

Liječenje predoziranja

Za olanzapin nema specifičnog antidota. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (t.j. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istovremena primjena aktivnog ugljena smanjuje oralnu bioraspoloživost olanzapina za 50 do 60%.

Prema kliničkoj slici, potrebno je uvesti simptomatsko liječenje i praćenje funkcija vitalnih organa, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulacijskog kolapsa, te potporu disanja. Nemojte upotrebljavati epinefrin, dopamin, ili druge simpatomimetike s beta-agonističkim djelovanjem jer beta stimulacija može pogoršati hipotenziju. Da bi se otkrile moguće aritmije,

potrebno je pratiti rad kardiovaskularnog sistema. Zdravstveno stanje bolesnika treba i dalje detaljno nadzirati i pratiti sve do njegova oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

N05AH03 – Pripravci koji djeluju na živčani sistem; Psiholeptici; Antipsihotici; Diazepini, oksazepini i tiazepini.

Olanzapin je antipsihotično, antimanično sredstvo i sredstvo za stabiliziranje raspoloženja koje pokazuje da ima široki farmakološki profil u određenom broju receptorskih sistema.

U predkliničkim je ispitivanjima olanzapin pokazao raspon afiniteta za receptore (K_i ; <100 nM) za serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinergičke muskarinske receptore m₁-m₅; adrenergičke α_1 ; te histaminske H₁ receptore. Bihavioralne studije s olanzapinom na životinjama ukazale su na 5HT, dopaminski i kolinergički antagonizam u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je pokazao veći *in vitro* afinitet za serotoninске 5HT₅ nego za dopaminske D₂ receptore i veću 5HT₂ nego D₂ aktivnost u modelima *in vivo*. Elektrofiziološke studije su pokazale da je olanzapin selektivno smanjivao okidanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, dok je imao mali učinak na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjivao uvjetovani izbjegavajući odgovor, test koji ukazuje na antipsihotičku aktivnost, pri dozama ispod onih koje dovode do katalepsije, učinka koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava davanje odgovora u "anksiolitičkom" testu.

U studiji pozitronske emisijske tomografije (PET) s jednostrukom oralnom dozom (10 mg) u zdravih dobrovoljaca olanzapin je izazvao veću zaposjednutost 5HT_{2A} nego dopaminskih D₂ receptora. Usto je jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT), slikovna studija, u shizofrenih bolesnika otkrila da su bolesnici s odgovorom na olanzapin imali nižu zaposjednutost strijalnih D₂ receptora nego bolesnici s odgovorom na neke druge antipsihotike i risperidon, dok se mogla usporediti s bolesnicima koji su pokazali odgovor na klopazapin.

U dva od dva s placebo kontrolirana i u dva od tri s komparatorom kontrolirana ispitivanja s više od 2.900 bolesnika sa shizofrenijom, koji su pokazivali kako pozitivne tako i negativne simptome, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem negativnih kao i pozitivnih simptoma.

U mutinacionalnoj, dvostruko slijepoj poredbenoj studiji shizofrenije, shizoafektivnih i srodnih poremećaja, u kojoj je sudjelovalo 1.481 bolesnika s različitim stupnjemima povezanih depresivnih simptoma (početna srednja vrijednost od 16,6 na Montgomery-Asbergovoj skali za ocjenjivanje depresije), prospektivna sekundarna analiza promjene od početne do završne vrijednosti ocjene raspoloženja je pokazala statistički značajno poboljšanje ($p=0,001$) u korist olanzapina (-6,0) prema haloperidolu (-3,1).

U bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnu smetnje olanzapin je pokazao bolju učinkovitost u odnosu na placebo i seminatrijev valproat (divalproeks) u snižavanju maničnih simptoma u 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao rezultate učinkovitosti koji su se mogli usporediti s haloperidolom obzirom na udio bolesnika u simptomatskoj remisiji manije i depresije nakon 6 i 12 sedmica. U studiji istovremene terapije bolesnika koji su minimalno 2 tjedna liječeni s litijem ili valproatom, dodavanje olanzapina u dozi od 10 mg (terapija istovremeno s litijem ili valproatom) rezultiralo je s većim smanjenjem simptoma manije nakon 6 sedmica nego s monoterapijom s litijem ili valproatom.

U 12-mjesečnoj studiji prevencije ponovne pojave bolesti u bolesnika s maničnim epizodama, koji su liječenjem sa olanzapinom postigli remisiju, a onda randomizacijom stavljeni na olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu superiornost nad placebo u primarnoj konačnoj točki ponovne pojave bipolarnu smetnje. Olanzapin je također pokazao statistički signifikantnu prednost nad placebo u pogledu prevencije obzirom na prevenciju ponovne pojave bilo manije, bilo depresije.

U drugoj 12-mjesečnoj studiji prevencije ponovne pojave bolesti u bolesnika s maničnom epizodom, koji su liječenjem s kombinacijom olanzapina i litija postigli remisiju, a onda randomizacijom stavljeni na olanzapin ili samo na litij, olanzapin nije bio statistički slabiji od litija u primarnoj konačnoj točki ponovne pojave bipolarnog poremećaja (olanzapin 30%, litij 38,3%; $p=0,055$).

U 18-mjesečnoj studiji istovremene terapije u bolesnika s maničnom ili mješanom epizodom, koji su stabilizirani sa olanzapinom plus stabilizator raspoloženja (litij ili valproat), dugoročna terapija olanzapinom istovremeno s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno bolja od liječenja samo s litijem, ili samo s valproatom, u odgađanju ponovne pojave bipolarnog poremećaja koji je definiran prema sindromskim (dijagnostičkim) mjerilima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Olanzapin raspadljiva tableta za usta je bioekvivalentna olanzapin obloženim tabletama, sa sličnom brzinom i opsegom apsorpcije. Olanzapin raspadljive tablete za usta mogu se upotrebljavati kao alternativa olanzapin obloženim tabletama.

Olanzapin se dobro apsorbira nakon oralne primjene, kod čega vršne plazmatske koncentracije postiže unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna oralna bioraspoloživost u odnosu na intravensku primjenu nije određena.

Olanzapin se metabolizira u jetri putem konjugacije i oksidacije. Glavni metabolit u cirkulaciji je 10-N-glukuronid koji ne prolazi krvno moždanu barijeru. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose nastanku N-dezmetil i 2-hidroksimetil metabolita, a oba su pokazala značajno manju farmakološku aktivnost *in vivo* nego olanzapin u ispitivanjima na životinjama. Prevladavajuća farmakološka aktivnost dolazi od ishodišnog olanzapina. Nakon oralne je primjene srednji konačni poluživot eliminacije olanzapina u zdravih ispitanika varirao na temelju dobi i spola.

Kod zdravih je starijih osoba (od 65 godina i više), u odnosu na mlađe ispitanike, srednji poluživot eliminacije bio produžen (51,8 prema 33,8 h), a klirens smanjen (17,5 prema 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost, koja je zapažena u starijih, kreće se u rasponu za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom, koji su bili stariji od 65 godina, doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano sa ikakvim razlikovnim profilom štetnih događaja.

Kod ženskih je u odnosu na muške ispitanike bio srednji poluživot eliminacije donekle produžen (36,7 prema 32,3 h), a klirens je bio smanjen (18,9 prema 27,3 h). No, olanzapin (5-

20 mg) je pokazao komparabilan profil sigurnosti kako u ženskih (n=467), tako i u muških bolesnika (n=869).

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min) prema zdravim ispitanicima nije bilo signifikatne razlike u srednjem poluživotu eliminacije (37,7 prema 32,4h) ili klirensu (21,2 prema 25,0 l/h). Studija bilance mase pokazala je da se približno 57% radioaktivno obilježenog olanzapina javlja u mokraći, poglavito u obliku metabolita.

Kod ispitanika pušača s blagim poremećajem u radu jetre srednji je poluživot eliminacije (39,3 h) bio produžen, a klirens (18,0 l/h) smanjen, kao i kod zdravih ispitanika nepušača (48,8 h i 14,1 l/h).

Kod nepušača u odnosu na pušače ispitanike (muškarci i žene) bio je srednji poluživot eliminacije produžen (38,6 prema 30,4), a klirens smanjen (18,6 prema 27,7 l/h).

Plazmatski klirens olanzapina niži je u starijih osoba u odnosu na mlade ispitanike, u žena u odnosu na muškarce, te u nepušača u odnosu na pušače. No, veličina uticaja dobi, spola, ili pušenja na klirens i poluživot olanzapina mala je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću između pojedinaca.

U studiji bijelaca, Japanaca i Kineza nije bilo razlike u farmakokinetičkim parametrima među te tri populacije.

Vežanje olanzapina na plazmatske bjelancevine bilo je oko 93% u rasponu koncentracije od oko 7 do oko 1000 ng/ml. Olanzapin se veže pretežno na albumin i α 1-kiseli glikoprotein.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (jednokratne doze)

Znakovi toksičnosti nakon oralne primjene u glodavaca bili su tipični za jake neuroleptičke spojeve: hipoaktivnost, koma, tremori, klonične konvulzije, salivacija i smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini. Srednje su letalne doze bile približno 210 mg/kg (miševi) i 175 mg/kg (štakori). Psi su podnosili jednokratne oralne doze do 100 mg/kg bez smrtnog ishoda. Klinički su znakovi uključivali sedaciju, ataksiju, tremor, povećanu srčanu frekvenciju, teško

disanje, miozu i anoreksiju. U majmuna su jedokratne oralne doze do 100 mg/kg rezultirale prostracijom, a više doze polusviješću.

Toksičnost ponovljenih doza

U studijama na miševima u trajanju do 3 mjeseca, te na štakorima i psima u trajanju do 1 godine, prevladavajući učinci su bili depresija SŽS-a, antikolinergički učinci, te periferni hematološki poremećaji. Razvila se tolerancija za depresiju SŽS-a. Pri visokim su dozama bili smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci u skladu s povišenim prolaktinom u štakora uključivali su smanjenu težinu jajnika i maternice, te morfološke promjene vaginalnog epitela i mliječne žlijezde.

Hematološka toksičnost: Učinci na hematološke parametre utvrđeni su kod svake vrste, uključujući s dozom povezana sniženja koncentracije leukocita u cirkulaciji u miševa i nespecifična sniženja koncentracije leukocita u cirkulaciji u štakora; no, nije pronađen dokaz citotoksičnosti za koštanu srž. U nekoliko se pasa koji su liječeni s dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [površina ispod krivulje] je 12-struko do 15-struko veća od izloženosti čovjeka koji je dobio dozu od 12 mg), razvila reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija. U pasa sa citopenijom nije bilo štetnih učinaka na roditeljske i proliferirajuće stanice u koštanoj srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogenih učinaka. U mužjaka štakora je sedacija negativno utjecala na uspješnost parenja. Uticaj je zabilježen na estrusne cikluse pri dozama od 1,1 mg/kg (3-struka maksimalna doza za čovjeka), te na parametre reprodukcije u štakora, kada im je dano 3 mg/kg (9-struka maksimalna doza za čovjeka). Kod potomaka štakora kojima je dan olanzapin, uočeni su zastoji u razvoju fetusa i prolazna smanjenja razina aktivnosti potomaka.

Mutagenost

Olanzapin nije bio mutagen ili klastogen u čitavom rasponu standardnih testova, koji su uključivali testove mutacije bakterija i *in vitro* i *in vivo* testove na sisavcima.

Kancerogenost

Na temelju rezultata studija na miševima i štakorima zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Strength	5mg raspadljiva tableta za usta	10mg raspadljiva tableta za usta
Manitol	+	+
Natrijev škroboglikolat, vrste A	+	+
Prosweet (D-glukoza+ aroma vanilije)	+	+
Tartrazine (E102)	+	-

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

2 godine od datuma proizvodnje naznačenog na pakovanju.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Olandix 5mg raspadljive tablete za usta - 28 (4x7) raspadljivih tableta za usta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al);

Olandix 10mg raspadljive tablete za usta - 28 (4x7) raspadljivih tableta za usta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al);

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

PROIZVOĐAČ

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

DATUM I BROJ RJEŠENJA

28x5mg, datum 08.12.2010. god. broj rješenja: 04-07.1-611-39/10

28x10mg, datum 08.12.2010. god. broj rješenja: 04-07.1-611-40/10

DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2012. god.