

**DODATAK I**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 2,5 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka filmom obložena tableta sadrži 63,17 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim "APO" na jednoj strani i "OLA" iznad "2,5" na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### *Odrasli*

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### *Odrasli*

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

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U 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, sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno prilagoditi sukladno kliničkoj slici pojedinog bolesnika u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i općenito se treba uvoditi u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. Pri ukidanju liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

#### *Posebne populacije*

##### *Starije osobe*

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba je razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

##### *oštećenjem bubrega i/ili jetre*

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

##### *Pušači*

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

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

##### *Pedijatrijska populacija*

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Bolesnici s poznatim rizikom za glaukom uskog kuta.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

#### Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5 % naspram 1,5 %). Veća incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni s trajanjem liječenja. Čimbenici 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 istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad), uključujući smrtno slučajevne. U bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CV štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,3 % naspram 0,4 %). Svi bolesnici koji su liječeni olanzapinom i koji su primali placebo, a u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika. Dob iznad 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao čimbenici rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

#### Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljivani vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom 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. Prijavljeni su i rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili bolesnik dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

#### Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su prijavljivane hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtno slučajevne (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik.

Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s diabetes mellitusom ili čimbenicima rizika za razvoj diabetes mellitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 tjedana od početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

#### Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti, posebno u bolesnika s dislipidemijom i u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

#### Antikolinergičko djelovanje

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

### Funkcija jetre

Često su uočeni prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza, alanin transferaze (ALT) i aspartat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

### Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresivnog/toksičnog djelovanja lijekova na koštano srž, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

### Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su prijavljivani ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

### QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF]  $\geq 500$  milisekundi [ms] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF  $< 500$  ms) bila su manje česta (0,1 % do 1 %) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, potreban je oprez prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-interval, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

### Tromboembolija

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

### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez 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 antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Zabilježeno je da se napadaji manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva prijavljeni su napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja.

### 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 od pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u 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 u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

### Iznenadna srčana smrt

U izvješćima o olanzapinu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju je rizik kod olanzapina bio usporediv s rizikom povezanim s atipičnim antipsihoticima uključenima u objedinjenu analizu.

### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja s bolesnicima u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

### Laktoza

Olanzapine Apotex filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp 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 u odraslih.

### Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

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

### Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracija olanzapina. Uočen je samo blag do umjeren porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno 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, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta  $C_{max}$  olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosila je 54 % u žena nepušača i 77 % u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta AUC-a olanzapina iznosila je 52 % u žena nepušača, odnosno 108 % u muškaraca pušača. U 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 utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

### Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih 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 djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

#### QTc interval

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom zatrudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu 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 sa zdravim dojiljama olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti 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 poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za pretkliničke podatke).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

##### Odrasli

Najčešće prijavljene nuspojave (uočene u  $\geq 1$  % bolesnika) povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišene vrijednosti prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glikozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska

hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porasti vrijednosti 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 edem.

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijih prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>				
	eozinofilija, leukopenija <sup>10</sup> , neutropenija <sup>10</sup>		trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				
		preosjetljivost <sup>11</sup>		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>				
povećanje tjelesne težine <sup>1</sup>	povišene razine kolesterola <sup>2,3</sup> , povišene razine glukoze <sup>4</sup> , povišene razine triglicerida <sup>2,5</sup> , glikozurija, pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>				
somnolencija	omaglica, akatzija <sup>6</sup> , parkinsonizam <sup>6</sup> , di skinezija <sup>6</sup>	napadaji u većini slučajeva kada su zabilježeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja <sup>11</sup> ,  distonija (uključujući okulogiraciju) <sup>11</sup> ,  tardivna diskinezija <sup>11</sup> ,  amnezija <sup>9</sup> ,  dizartrija mucanje <sup>11</sup> Sindrom nemirnih nogu <sup>11</sup>	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) <sup>12</sup> ,  simptomi ustezanja <sup>7, 12</sup>	
<b>Srčani poremećaji</b>				
		bradikardija, produljenje QT <sub>c</sub> intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/ fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Krvožilni poremećaji</b>				
ortostatska		tromboembolija		



hipotenzija <sup>10</sup>		(uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b>				
		epistaksa <sup>9</sup>		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekreција slina <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				
	prolazni asimptomatski porasti razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
	osip	reakcija fotoosjetljivosti, alopecija,		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>				
	artralgiја <sup>2</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija, otežano mokrenje <sup>11</sup>		
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>				
				sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>				
	erektilna disfunkcija u muškaraca, smanjen libido u muškaraca i žena	amenoreja, povećanje dojki, galaktoreja u žena, ginekomastija/povećanje dojki u muškaraca	prijapizam <sup>12</sup>	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
	astenija, umor, edem, pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				
povišene razine	povišena razina alkalne	povišen ukupni bilirubin		

prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	fosfataze <sup>10</sup> , visoka razina kreatin fosfokinaze <sup>11</sup> , visoka razina gama glutamiltransferaze <sup>10</sup> , visoka razina mokraćne kiseline <sup>10</sup>			
----------------------------------	---	--	--	--

<sup>1</sup> 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 %). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  od početne bilo je vrlo često (64,4 %, 31,7 %, odnosno 12,3 %).

<sup>2</sup> Srednja vrijednost porasta vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bila je veća u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

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

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

<sup>5</sup> Uočeno za početne normalne razine natašte ( $< 1,69$  mmol/l) koje su porasle na visoke razine ( $\geq 2,26$  mmol/l). Promjene u 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.

<sup>6</sup> U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno 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.

<sup>7</sup> Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

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

<sup>9</sup> Štetan događaj identificiran iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

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

<sup>11</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je procijenjena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

#### Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon približno 6 mjeseci.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ( $\geq 7\%$ ) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedna) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>
<i>Vrlo često:</i> povećanje tjelesne težine <sup>13</sup> , povišene razine triglicerida <sup>14</sup> , pojačan apetit.
<i>Često:</i> povišene razine kolesterola <sup>15</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>
<i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>
<i>Često:</i> suha usta
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>

*Vrlo često:* povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).

#### **Pretrage**

*Vrlo često:* snižena razina ukupnog bilirubina, povišena razina GGT, povišene razine prolaktina u plazmi<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> 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  $\geq 25\%$  bio je čest (2,5 %). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4 % bolesnika povećala se tjelesna težina za  $\geq 7\%$ , u 55,3 % za  $\geq 15\%$ , a u 29,1 % bolesnika tjelesna težina se povećala za  $\geq 25\%$  od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

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

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

<sup>16</sup> Povišene razine prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4 % adolescentnih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija  $> 10\%$ ) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizatriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu 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. Prijavljeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

### Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna 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 cirkulatornog kolapsa te potporu 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 liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05A H03.

### Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje širok farmakološki profil djelujući preko brojnih receptorskih sustava.

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ( $K_i < 100$  nM) serotonina 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergičke muskarinske receptore M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$  adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5 HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5 HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5 HT<sub>2</sub> nego D<sub>2</sub> u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), jednostruka peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5 HT<sub>2A</sub> nego dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D<sub>2</sub> receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klopazapin.

### Klinička djelotvornost

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

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (početna srednja vrijednost 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).

U 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 tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom) rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnoj mjeri ishoda – 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 skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarne mjere ishoda – relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %;  $p=0,055$ ).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna terapija olanzapinom s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat primijenjen u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranog prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) ograničeni su na kratkotrajna ispitivanja shizofrenije (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatili su manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi počevši s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom u adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Promjene vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti iz kontroliranih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost 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  $\alpha_1$ -kisel-glikoprotein.

#### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putovima. Glavni cirkulirajući 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 koji u ispitivanjima na životinjama pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

#### Eliminacija

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

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i starijih) u odnosu na mlađe ispitanike srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produljena (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom u dobi iznad 65 godina doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

U žena je srednja vrijednost poluvremena eliminacije nešto veća u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, sigurnosni profil olanzapina (5-20 mg) u bolesnica ( $n=467$ ) pokazao se usporedivim s onim u bolesnika ( $n=869$ ).

#### Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $< 10$  ml/min) u odnosu na zdrave ispitanike nije

bilo značajne razlike u srednjoj vrijednosti poluvremena eliminacije (37,7 naspram 32,4 sata) ili klirensu (21,2 naspram 25,0 l/h). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se približno 57 % olanzapina označenog radioizotopom pojavljuje u mokraći, uglavnom u obliku metabolita.

#### Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

#### Pušenje

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bila je veća nego u ispitanika pušača (38,6 naspram 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 naspram 27,7 l/h).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, utjecaj dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malen je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću 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 obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

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

#### Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

#### Hematološka toksičnost

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora; međutim, nisu nađeni dokazi citotoksičnosti za koštano srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana

doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matične i proliferacijske stanice koštane srži.

#### Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na estrusne cikluse u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastoje u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

#### Mutagenost

Olanzapin nije bio ni mutagen ni 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 u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete:*

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
kukuruzni škrob  
magnezijev stearat

#### *Ovojnica tablete:*

hipromeloza  
hidroksipropilceluloza  
makrogol 8000  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28 filmom obloženih tableta po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.



**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.06.2010.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 5 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka filmom obložena tableta sadrži 126,34 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim "APO" na jednoj strani i "OLA" iznad "5" na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Odrasli

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

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U 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, sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno prilagoditi sukladno kliničkoj slici pojedinog bolesnika u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i općenito se treba uvoditi u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. Pri ukidanju liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

#### *Posebne populacije*

##### *Starije osobe*

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba je razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

##### *oštećenjem bubrega i/ili jetre*

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

##### *Pušači*

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

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

##### *Pedijatrijska populacija*

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Bolesnici s poznatim rizikom za glaukom uskog kuta.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

#### Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5 % naspram 1,5 %). Veća incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni s trajanjem liječenja. Čimbenici 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 istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

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

#### Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljivani vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom 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. Prijavljeni su i rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili bolesnik dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

#### Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su prijavljivane 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 prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s diabetes mellitusom ili čimbenicima rizika za razvoj diabetes mellitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 tjedana od početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

#### Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti, posebno u bolesnika s dislipidemijom i u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

#### Antikolinergičko djelovanje

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

### Funkcija jetre

Često su uočeni prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza, alanin transferaze (ALT) i aspartat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

### Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresivnog/toksičnog djelovanja lijekova na koštano srž, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

### Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su prijavljivani ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

### QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF]  $\geq 500$  milisekundi [ms] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF  $< 500$  ms) bila su manje česta (0,1 % do 1 %) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, potreban je oprez prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-interval, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

### Tromboembolija

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

### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez 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 antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Zabilježeno je da se napadaji manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva prijavljeni su napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja.

### 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 od pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u 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 u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

### Iznenadna srčana smrt

U izvješćima o olanzapinu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju je rizik kod olanzapina bio usporediv s rizikom povezanim s atipičnim antipsihoticima uključenima u objedinjenu analizu.

### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja s bolesnicima u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

### Laktoza

Olanzapine Apotex filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp 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 u odraslih.

### Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

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

### Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracija olanzapina. Uočen je samo blag do umjeren porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno 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, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta  $C_{max}$  olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosila je 54 % u žena nepušača i 77 % u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta AUC-a olanzapina iznosila je 52 % u žena nepušača, odnosno 108 % u muškaraca pušača. U 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 utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

### Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih 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 djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

#### QTc interval

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom zatrudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu 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 sa zdravim dojiljama olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti 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 poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za pretkliničke podatke).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

##### Odrasli

Najčešće prijavljene nuspojave (uočene u  $\geq 1$  % bolesnika) povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišene vrijednosti prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glikozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska

hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porasti vrijednosti 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 edem.

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijih prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>				
	eozinofilija, leukopenija <sup>10</sup> , neutropenija <sup>10</sup>		trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				
		preosjetljivost <sup>11</sup>		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>				
povećanje tjelesne težine <sup>1</sup>	povišene razine kolesterola <sup>2,3</sup> , povišene razine glukoze <sup>4</sup> , povišene razine triglicerida <sup>2,5</sup> , glikozurija, pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>				
somnolencija	omaglica, akatzija <sup>6</sup> , parkinsonizam <sup>6</sup> , di skinezija <sup>6</sup>	napadaji u većini slučajeva kada su zabilježeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja <sup>11</sup> ,  distonija (uključujući okulogiraciju) <sup>11</sup> ,  tardivna diskinezija <sup>11</sup> ,  amnezija <sup>9</sup> ,  dizartrija mucanje <sup>11</sup> Sindrom nemirnih nogu <sup>11</sup>	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) <sup>12</sup> ,  simptomi ustezanja <sup>7, 12</sup>	
<b>Srčani poremećaji</b>				
		bradikardija, produljenje QT <sub>c</sub> intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/ fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Krvožilni poremećaji</b>				
ortostatska		tromboembolija		



hipotenzija <sup>10</sup>		(uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b>				
		epistaksa <sup>9</sup>		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekreција slina <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				
	prolazni asimptomatski porasti razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
	osip	reakcija fotoosjetljivosti, alopecija		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>				
	artralgija <sup>2</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija, otežano mokrenje <sup>11</sup>		
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>				
				sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>				
	erektilna disfunkcija u muškaraca, smanjen libido u muškaraca i žena	amenoreja, povećanje dojki, galaktoreja u žena, ginekomastija/povećanje dojki u muškaraca	prijapizam <sup>12</sup>	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
	astenija, umor, edem, pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				
povišene razine	povišena razina alkalne	povišen ukupni bilirubin		

prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	fosfataze <sup>10</sup> , visoka razina kreatin fosfokinaze <sup>11</sup> , visoka razina gama glutamiltransferaze <sup>10</sup> , visoka razina mokraćne kiseline <sup>10</sup>			
----------------------------------	---	--	--	--

<sup>1</sup> 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 %). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  od početne bilo je vrlo često (64,4 %, 31,7 %, odnosno 12,3 %).

<sup>2</sup> Srednja vrijednost porasta vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bila je veća u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

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

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

<sup>5</sup> Uočeno za početne normalne razine natašte ( $< 1,69$  mmol/l) koje su porasle na visoke razine ( $\geq 2,26$  mmol/l). Promjene u 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.

<sup>6</sup> U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno 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.

<sup>7</sup> Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

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

<sup>9</sup> Štetan događaj identificiran iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

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

<sup>11</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je procijenjena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

#### Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon približno 6 mjeseci.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ( $\geq 7\%$ ) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedna) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>
<i>Vrlo često:</i> povećanje tjelesne težine <sup>13</sup> , povišene razine triglicerida <sup>14</sup> , pojačan apetit.
<i>Često:</i> povišene razine kolesterola <sup>15</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>
<i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>
<i>Često:</i> suha usta
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>

*Vrlo često:* povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).

#### **Pretrage**

*Vrlo često:* snižena razina ukupnog bilirubina, povišena razina GGT, povišene razine prolaktina u plazmi<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> 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  $\geq 25\%$  bio je čest (2,5 %). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4 % bolesnika povećala se tjelesna težina za  $\geq 7\%$ , u 55,3 % za  $\geq 15\%$ , a u 29,1 % bolesnika tjelesna težina se povećala za  $\geq 25\%$  od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

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

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

<sup>16</sup> Povišene razine prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4 % adolescentnih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija  $> 10\%$ ) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizatriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu 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. Prijavljeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

### Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna 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 cirkulatornog kolapsa te potporu 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 liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05A H03.

### Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje širok farmakološki profil djelujući preko brojnih receptorskih sustava.

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ( $K_i < 100$  nM) serotonina 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergičke muskarinske receptore M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$  adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5 HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5 HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5 HT<sub>2</sub> nego D<sub>2</sub> u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), jednostruka peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5 HT<sub>2A</sub> nego dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D<sub>2</sub> receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klopazapin.

### Klinička djelotvornost

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

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (početna srednja vrijednost 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).

U 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 tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom) rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnoj mjeri ishoda – 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 skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarne mjere ishoda – relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %;  $p=0,055$ ).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna terapija olanzapinom s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat primijenjen u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranog prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) ograničeni su na kratkotrajna ispitivanja shizofrenije (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatili su manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi počevši s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom u adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Promjene vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti iz kontroliranih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost 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  $\alpha_1$ -kisel-glikoprotein.

### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putovima. Glavni cirkulirajući 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 koji u ispitivanjima na životinjama pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

### Eliminacija

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

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i starijih) u odnosu na mlađe ispitanike srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produljena (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom u dobi iznad 65 godina doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

U žena je srednja vrijednost poluvremena eliminacije nešto veća u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, sigurnosni profil olanzapina (5-20 mg) u bolesnica ( $n=467$ ) pokazao se usporedivim s onim u bolesnika ( $n=869$ ).

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $< 10$  ml/min) u odnosu na zdrave ispitanike nije

bilo značajne razlike u srednjoj vrijednosti poluvremena eliminacije (37,7 naspram 32,4 sata) ili klirensu (21,2 naspram 25,0 l/h). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se približno 57 % olanzapina označenog radioizotopom pojavljuje u mokraći, uglavnom u obliku metabolita.

#### Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

#### Pušenje

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bila je veća nego u ispitanika pušača (38,6 naspram 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 naspram 27,7 l/h).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, utjecaj dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malen je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću 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 obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

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

#### Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

#### Hematološka toksičnost

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora; međutim, nisu nađeni dokazi citotoksičnosti za koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana

doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matične i proliferacijske stanice koštane srži.

#### Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na estrusne cikluse u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastoje u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

#### Mutagenost

Olanzapin nije bio ni mutagen ni 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 u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete:*

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
kukuruzni škrob  
magnezijev stearat

#### *Ovojnica tablete:*

hipromeloza  
hidroksipropilceluloza  
makrogol 8000  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28, 56 ili 98 filmom obloženih tableta po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.



**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/002-003  
EU/1/10/635/015

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.06.2010.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 7,5 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka filmom obložena tableta sadrži 189,50 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim "APO" na jednoj strani i "OLA" iznad "7,5" na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### *Odrasli*

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### *Odrasli*

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

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U 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, sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno prilagoditi sukladno kliničkoj slici pojedinog bolesnika u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i općenito se treba uvoditi u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. Pri ukidanju liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

#### *Posebne populacije*

##### *Starije osobe*

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba je razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

##### *oštećenjem bubrega i/ili jetre*

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

##### *Pušači*

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

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

##### *Pedijatrijska populacija*

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Bolesnici s poznatim rizikom za glaukom uskog kuta.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

#### Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5 % naspram 1,5 %). Veća incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni s trajanjem liječenja. Čimbenici 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 istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

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

#### Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljivani vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom 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. Prijavljeni su i rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili bolesnik dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

#### Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su prijavljivane 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 prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s diabetes mellitusom ili čimbenicima rizika za razvoj diabetes mellitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 tjedana od početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

#### Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti, posebno u bolesnika s dislipidemijom i u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

#### Antikolinergičko djelovanje

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

### Funkcija jetre

Često su uočeni prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza, alanin transferaze (ALT) i aspartat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

### Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresivnog/toksičnog djelovanja lijekova na koštanu srž, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

### Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanicu, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su prijavljivani ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

### QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF]  $\geq 500$  milisekundi [ms] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF  $< 500$  ms) bila su manje česta (0,1 % do 1 %) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, potreban je oprez prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-interval, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

### Tromboembolija

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

### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez 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 antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Zabilježeno je da se napadaji manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva prijavljeni su napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja.

### 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 od pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u 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 u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

### Iznenadna srčana smrt

U izvješćima o olanzapinu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju je rizik kod olanzapina bio usporediv s rizikom povezanim s atipičnim antipsihoticima uključenima u objedinjenu analizu.

### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja s bolesnicima u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

### Laktoza

Olanzapine Apotex filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp 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 u odraslih.

### Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

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

### Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracija olanzapina. Uočen je samo blag do umjeren porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno 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, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta  $C_{max}$  olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosila je 54 % u žena nepušača i 77 % u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta AUC-a olanzapina iznosila je 52 % u žena nepušača, odnosno 108 % u muškaraca pušača. U 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 utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

### Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih 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 djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

#### QTc interval

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom zatrudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu 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 sa zdravim dojiljama olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti 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 poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za prekliničke podatke).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

##### Odrasli

Najčešće prijavljene nuspojave (uočene u  $\geq 1$  % bolesnika) povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišene vrijednosti prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glikozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska

hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza (vidjeti dio 4.4), osip, astenija, umor, pireksija, artralgiya, povišena razina alkalne fosfataze, visoka razina gama glutamiltransferaze, visoka razina mokraćne kiseline, visoka razina kreatin fosfokinaze i edem.

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijh prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>				
	eozinofilija, leukopenija <sup>10</sup> , neutropenija <sup>10</sup>		trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				
		preosjetljivost <sup>11</sup>		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>				
povećanje tjelesne težine <sup>1</sup>	povišene razine kolesterola <sup>2,3</sup> , povišene razine glukoze <sup>4</sup> , povišene razine triglicerida <sup>2,5</sup> , glikozurija, pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>				
somnolencija	omaglica, akatzizija <sup>6</sup> , parkinsonizam <sup>6</sup> , di skinezija <sup>6</sup>	napadaji u većini slučajeva kada su zabilježeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja <sup>11</sup> ,  distonija (uključujući okulogiraciju) <sup>11</sup> ,  tardivna diskinezija <sup>11</sup> ,  amnezija <sup>9</sup> ,  dizartrija mucanje <sup>11</sup> Sindrom nemirnih nogu <sup>11</sup>	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) <sup>12</sup> ,  simptomi ustezanja <sup>7, 12</sup>	
<b>Srčani poremećaji</b>				
		bradikardija, produljenje QT <sub>c</sub> intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/ fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Krvožilni poremećaji</b>				
ortostatska		tromboembolija		



hipotenzija <sup>10</sup>		(uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>				
		epistaksa <sup>9</sup>		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekreција slina <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				
	prolazni asimptomatski porasti razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
	osip	reakcija fotoosjetljivosti, alopecija		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>				
	artralgija <sup>2</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija, otežano mokrenje <sup>11</sup>		
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>				
				sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>				
	erektilna disfunkcija u muškaraca, smanjen libido u muškaraca i žena	amenoreja, povećanje dojki, galaktoreja u žena, ginekomastija/povećanje dojki u muškaraca	prijapizam <sup>12</sup>	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
	astenija, umor, edem, pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				
povišene razine	povišena razina alkalne	povišen ukupni bilirubin		

prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	fosfataze <sup>10</sup> , visoka razina kreatin fosfokinaze <sup>11</sup> , visoka razina gama glutamiltransferaze <sup>10</sup> , visoka razina mokraćne kiseline <sup>10</sup>			
----------------------------------	--	--	--	--

<sup>1</sup> 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 %). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  od početne bilo je vrlo često (64,4 %, 31,7 %, odnosno 12,3 %).

<sup>2</sup> Srednja vrijednost porasta vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bila je veća u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

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

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

<sup>5</sup> Uočeno za početne normalne razine natašte ( $< 1,69$  mmol/l) koje su porasle na visoke razine ( $\geq 2,26$  mmol/l). Promjene u 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.

<sup>6</sup> U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno 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.

<sup>7</sup> Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

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

<sup>9</sup> Štetan događaj identificiran iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

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

<sup>11</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je procijenjena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

#### Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon približno 6 mjeseci.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ( $\geq 7\%$ ) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedna) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>
<i>Vrlo često:</i> povećanje tjelesne težine <sup>13</sup> , povišene razine triglicerida <sup>14</sup> , pojačan apetit.
<i>Često:</i> povišene razine kolesterola <sup>15</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>
<i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>
<i>Često:</i> suha usta
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>

*Vrlo često:* povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).

#### **Pretrage**

*Vrlo često:* snižena razina ukupnog bilirubina, povišena razina GGT, povišene razine prolaktina u plazmi<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> 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  $\geq 25\%$  bio je čest (2,5 %). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4 % bolesnika povećala se tjelesna težina za  $\geq 7\%$ , u 55,3 % za  $\geq 15\%$ , a u 29,1 % bolesnika tjelesna težina se povećala za  $\geq 25\%$  od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

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

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

<sup>16</sup> Povišene razine prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4 % adolescentnih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija  $> 10\%$ ) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizatriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu 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. Prijavljeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

### Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna 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 cirkulatornog kolapsa te potporu 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 liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05A H03.

### Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje širok farmakološki profil djelujući preko brojnih receptorskih sustava.

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ( $K_i < 100$  nM) serotonina 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergičke muskarinske receptore M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$  adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5 HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5 HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5 HT<sub>2</sub> nego D<sub>2</sub> u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), jednostruka peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5 HT<sub>2A</sub> nego dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D<sub>2</sub> receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klopazapin.

### Klinička djelotvornost

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

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (početna srednja vrijednost 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).

U 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 tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom) rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnoj mjeri ishoda – 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 skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarne mjere ishoda – relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %;  $p=0,055$ ).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna terapija olanzapinom s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat primijenjen u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranog prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) ograničeni su na kratkotrajna ispitivanja shizofrenije (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatili su manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi počevši s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom u adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Promjene vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti iz kontroliranih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost 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  $\alpha_1$ -kisel-glikoprotein.

### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putovima. Glavni cirkulirajući 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 koji u ispitivanjima na životinjama pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

### Eliminacija

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

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i starijih) u odnosu na mlađe ispitanike srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produljena (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom u dobi iznad 65 godina doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

U žena je srednja vrijednost poluvremena eliminacije nešto veća u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, sigurnosni profil olanzapina (5-20 mg) u bolesnica ( $n=467$ ) pokazao se usporedivim s onim u bolesnika ( $n=869$ ).

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $< 10$  ml/min) u odnosu na zdrave ispitanike nije

bilo značajne razlike u srednjoj vrijednosti poluvremena eliminacije (37,7 naspram 32,4 sata) ili klirensu (21,2 naspram 25,0 l/h). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se približno 57 % olanzapina označenog radioizotopom pojavljuje u mokraći, uglavnom u obliku metabolita.

#### Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

#### Pušenje

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bila je veća nego u ispitanika pušača (38,6 naspram 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 naspram 27,7 l/h).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, utjecaj dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malen je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću 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 obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

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

#### Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

#### Hematološka toksičnost

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora; međutim, nisu nađeni dokazi citotoksičnosti za koštano srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana

doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matične i proliferacijske stanice koštane srži.

#### Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na estrusne cikluse u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastoje u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

#### Mutagenost

Olanzapin nije bio ni mutagen ni 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 u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete:*

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
kukuruzni škrob  
magnezijev stearat

#### *Ovojnica tablete:*

hipromeloza  
hidroksipropilceluloza  
makrogol 8000  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28 i 56 filmom obloženih tableta po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.



**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/004-005

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.06.2010.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 10 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka filmom obložena tableta sadrži 252,70 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim "APO" na jednoj strani i "OLA" iznad "10" na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Odrasli

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

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U 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, sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno prilagoditi sukladno kliničkoj slici pojedinog bolesnika u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i općenito se treba uvoditi u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. Pri ukidanju liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

#### *Posebne populacije*

##### *Starije osobe*

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba je razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

##### *oštećenjem bubrega i/ili jetre*

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

##### *Pušači*

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

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

##### *Pedijatrijska populacija*

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Bolesnici s poznatim rizikom za glaukom uskog kuta.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

#### Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5 % naspram 1,5 %). Veća incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni s trajanjem liječenja. Čimbenici 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 istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad), uključujući smrtno slučajevne. U bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CV štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,3 % naspram 0,4 %). Svi bolesnici koji su liječeni olanzapinom i koji su primali placebo, a u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika. Dob iznad 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao čimbenici rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

#### Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljivani vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom 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. Prijavljeni su i rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili bolesnik dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

#### Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su prijavljivane hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtno slučajevne (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s diabetes mellitusom ili čimbenicima rizika za razvoj diabetes mellitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 tjedana od početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

#### Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti, posebno u bolesnika s dislipidemijom i u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

#### Antikolinergičko djelovanje

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

### Funkcija jetre

Često su uočeni prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza, alanin transferaze (ALT) i aspartat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

### Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresivnog/toksičnog djelovanja lijekova na koštanu srž, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

### Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su prijavljivani ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

### QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF]  $\geq 500$  milisekundi [ms] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF  $< 500$  ms) bila su manje česta (0,1 % do 1 %) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, potreban je oprez prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-interval, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

### Tromboembolija

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

### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez 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 antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Zabilježeno je da se napadaji manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva prijavljeni su napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja.

### 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 od pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u 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 u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

### Iznenadna srčana smrt

U izvješćima o olanzapinu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju je rizik kod olanzapina bio usporediv s rizikom povezanim s atipičnim antipsihoticima uključenima u objedinjenu analizu.

### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja s bolesnicima u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

### Laktoza

Olanzapine Apotex filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp 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 u odraslih.

### Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

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

### Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracija olanzapina. Uočen je samo blag do umjeren porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno 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, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta  $C_{max}$  olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosila je 54 % u žena nepušača i 77 % u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta AUC-a olanzapina iznosila je 52 % u žena nepušača, odnosno 108 % u muškaraca pušača. U 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 utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

### Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih 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 djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

#### QTc interval

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom zatrudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu 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 sa zdravim dojiljama olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti 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 poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za pretkliničke podatke).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

##### Odrasli

Najčešće prijavljene nuspojave (uočene u  $\geq 1$  % bolesnika) povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišene vrijednosti prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glikozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska

hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porasti vrijednosti 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 edem.

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijih prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>				
	eozinofilija, leukopenija <sup>10</sup> , neutropenija <sup>10</sup>		trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				
		preosjetljivost <sup>11</sup>		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>				
povećanje tjelesne težine <sup>1</sup>	povišene razine kolesterola <sup>2,3</sup> , povišene razine glukoze <sup>4</sup> , povišene razine triglicerida <sup>2,5</sup> , glikozurija, pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>				
somnolencija	omaglica, akatzija <sup>6</sup> , parkinsonizam <sup>6</sup> , di skinezija <sup>6</sup>	napadaji u većini slučajeva kada su zabilježeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja <sup>11</sup> ,  distonija (uključujući okulogiraciju) <sup>11</sup> ,  tardivna diskinezija <sup>11</sup> ,  amnezija <sup>9</sup> ,  dizartrija mucanje <sup>11</sup> Sindrom nemirnih nogu <sup>11</sup>	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) <sup>12</sup> ,  simptomi ustezanja <sup>7, 12</sup>	
<b>Srčani poremećaji</b>				
		bradikardija, produljenje QT <sub>c</sub> intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/ fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Krvožilni poremećaji</b>				
ortostatska		tromboembolija		



hipotenzija <sup>10</sup>		(uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>				
		epistaksa <sup>9</sup>		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekreција slina <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				
	prolazni asimptomatski porasti razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
	osip	reakcija fotoosjetljivosti, alopecija		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>				
	artralgija <sup>2</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija, otežano mokrenje <sup>11</sup>		
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>				
				sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>				
	erektilna disfunkcija u muškaraca, smanjen libido u muškaraca i žena	amenoreja, povećanje dojki, galaktoreja u žena, ginekomastija/povećanje dojki u muškaraca	prijapizam <sup>12</sup>	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
	astenija, umor, edem, pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				
povišene razine	povišena razina alkalne	povišen ukupni bilirubin		

prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	fosfataze <sup>10</sup> , visoka razina kreatin fosfokinaze <sup>11</sup> , visoka razina gama glutamiltransferaze <sup>10</sup> , visoka razina mokraćne kiseline <sup>10</sup>			
----------------------------------	---	--	--	--

<sup>1</sup> 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 %). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  od početne bilo je vrlo često (64,4 %, 31,7 %, odnosno 12,3 %).

<sup>2</sup> Srednja vrijednost porasta vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bila je veća u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

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

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

<sup>5</sup> Uočeno za početne normalne razine natašte ( $< 1,69$  mmol/l) koje su porasle na visoke razine ( $\geq 2,26$  mmol/l). Promjene u 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.

<sup>6</sup> U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno 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.

<sup>7</sup> Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

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

<sup>9</sup> Štetan događaj identificiran iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

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

<sup>11</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je procijenjena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

#### Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon približno 6 mjeseci.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ( $\geq 7\%$ ) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedna) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>
<i>Vrlo često:</i> povećanje tjelesne težine <sup>13</sup> , povišene razine triglicerida <sup>14</sup> , pojačan apetit.
<i>Često:</i> povišene razine kolesterola <sup>15</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>
<i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>
<i>Često:</i> suha usta
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>

*Vrlo često:* povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).

#### **Pretrage**

*Vrlo često:* snižena razina ukupnog bilirubina, povišena razina GGT, povišene razine prolaktina u plazmi<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> 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  $\geq 25\%$  bio je čest (2,5 %). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4 % bolesnika povećala se tjelesna težina za  $\geq 7\%$ , u 55,3 % za  $\geq 15\%$ , a u 29,1 % bolesnika tjelesna težina se povećala za  $\geq 25\%$  od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

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

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

<sup>16</sup> Povišene razine prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4 % adolescentnih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija  $> 10\%$ ) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu 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. Prijavljeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

### Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna 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 cirkulatornog kolapsa te potporu 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 liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05A H03.

### Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje širok farmakološki profil djelujući preko brojnih receptorskih sustava.

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ( $K_i < 100$  nM) serotonina 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergičke muskarinske receptore M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$  adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5 HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5 HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5 HT<sub>2</sub> nego D<sub>2</sub> u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), jednostruka peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5 HT<sub>2A</sub> nego dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D<sub>2</sub> receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klopazapin.

### Klinička djelotvornost

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

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (početna srednja vrijednost 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).

U 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 tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom) rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnoj mjeri ishoda – 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 skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarne mjere ishoda – relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %;  $p=0,055$ ).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna terapija olanzapinom s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat primijenjen u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranog prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) ograničeni su na kratkotrajna ispitivanja shizofrenije (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatili su manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi počevši s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom u adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Promjene vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti iz kontroliranih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost 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  $\alpha_1$ -kisel-glikoprotein.

#### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putovima. Glavni cirkulirajući 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 koji u ispitivanjima na životinjama pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

#### Eliminacija

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

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i starijih) u odnosu na mlađe ispitanike srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produljena (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom u dobi iznad 65 godina doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

U žena je srednja vrijednost poluvremena eliminacije nešto veća u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, sigurnosni profil olanzapina (5-20 mg) u bolesnica (n=467) pokazao se usporedivim s onim u bolesnika (n=869).

#### Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $< 10$  ml/min) u odnosu na zdrave ispitanike nije

bilo značajne razlike u srednjoj vrijednosti poluvremena eliminacije (37,7 naspram 32,4 sata) ili klirensu (21,2 naspram 25,0 l/h). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se približno 57 % olanzapina označenog radioizotopom pojavljuje u mokraći, uglavnom u obliku metabolita.

#### Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

#### Pušenje

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bila je veća nego u ispitanika pušača (38,6 naspram 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 naspram 27,7 l/h).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, utjecaj dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malen je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću 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 obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

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

#### Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

#### Hematološka toksičnost

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora; međutim, nisu nađeni dokazi citotoksičnosti za koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana

doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matične i proliferacijske stanice koštane srži.

#### Reproduktivna toksičnost

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

#### Mutagenost

Olanzapin nije bio ni mutagen ni 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 u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete:*

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
kukuruzni škrob  
magnezijev stearat

#### *Ovojnica tablete:*

hipromeloza  
hidroksipropilceluloza  
makrogol 8000  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28, 56 ili 98 filmom obloženih tableta po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.



**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/006-007  
EU/1/10/635/016

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.06.2010.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 5 mg raspadljive tablete za usta

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg olanzapina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Raspadljiva tableta za usta

Žute, okrugle, plosnate tablete ukošenog ruba s utisnutim "APO" na jednoj strani i "OL" iznad "5" na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Odrasli

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

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U 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, sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno prilagoditi sukladno kliničkoj slici pojedinog bolesnika u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i općenito se treba uvoditi u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. Pri ukidanju liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Olanzapine Apotex raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje se brzo rastapa u slini te se može lako progutati. Vađenje intaktne raspadljive tablete iz usta je teško. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba ju uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Alternativno se može rastopiti u čaši punoj vode ili drugog pogodnog napitka (soka od naranče ili jabuke, mlijeka ili kave) netom prije primjene.

Olanzapin raspadljiva tableta za usta je bioekvivalent filmom obloženim tabletama olanzapina, sa sličnom stopom i opsegom apsorpcije. Ima isto doziranje i učestalost primjene kao filmom obložene tablete olanzapina. Raspadljive tablete olanzapina za usta mogu se koristiti kao alternativa filmom obloženim tabletama olanzapina.

### *Posebne populacije*

#### *Starije osobe*

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba je razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje bubrega i/ili jetre*

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

#### *Pušači*

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

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

U slučajevima kad se smatra da je potrebno povećati dozu za 2,5 mg, treba primijeniti Olanzapine Apotex filmom obložene tablete.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

#### *Pedijatrijska populacija*

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Bolesnici s poznatim rizikom za glaukom uskog kuta.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

#### Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanima demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5 % naspram 1,5 %). Veća incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni s trajanjem liječenja. Čimbenici 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 istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad), uključujući smrtnu slučajevu. U bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CV štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,3 % naspram 0,4 %). Svi bolesnici koji su liječeni olanzapinom i koji su primali placebo, a u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika. Dob iznad 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao čimbenici rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

#### Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljivani vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom 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. Prijavljeni su i rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili bolesnik dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

#### Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su prijavljivane hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtnu slučajevu (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s diabetes mellitusom ili čimbenicima rizika za razvoj diabetes mellitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 tjedana od početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

#### Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti,

posebno u bolesnika s dislipidemijom i u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

#### Antikolinergičko djelovanje

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

#### Funkcija jetre

Često su uočeni prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza, alanin transferaze (ALT) i aspartat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

#### Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresivnog/toksičnog djelovanja lijekova na koštano srž, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

#### Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su prijavljivani ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

#### QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF]  $\geq 500$  milisekundi [ms] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF  $< 500$  ms) bila su manje česta (0,1 % do 1 %) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, potreban je oprez prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-interval, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

#### Tromboembolija

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

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez 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 antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

#### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Zabilježeno je da se napadaji manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva prijavljeni su napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja.

#### 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 od pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u 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 u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

#### Iznenadna srčana smrt

U izvješćima o olanzapinu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju, rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju je rizik kod olanzapina bio usporediv s rizikom povezanim s atipičnim antipsihoticima uključenima u objedinjenu analizu.

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja s bolesnicima u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

#### Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

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

#### Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracija olanzapina. Uočen je samo blag do umjeren porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno 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, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta  $C_{max}$  olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosila je 54 % u žena nepušača i 77 % u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta AUC-a olanzapina iznosila je 52 % u žena nepušača, odnosno 108 % u muškaraca pušača. U 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 utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

#### Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih 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 djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

#### QTc interval

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom zatrudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu 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 sa zdravim dojiljama olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti 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 poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za pretkliničke podatke).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

#### Odrasli

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

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijh prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>				
	eozinofilija, leukopenija <sup>10</sup> , neutropenija <sup>10</sup>		trombocitopenija <sup>1</sup>	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				
		preosjetljivost <sup>11</sup>		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>				
povećanje tjelesne težine <sup>1</sup>	povišene razine kolesterola <sup>2,3</sup> , povišene razine glukoze <sup>4</sup> , povišene razine triglicerida <sup>2,5</sup> , glikozurija, pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>				
somnolencija	omaglica, akatizija <sup>6</sup> , parkinsonizam <sup>6</sup> , diskinezija <sup>6</sup>	napadaji u većini slučajeva kada su zabilježeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja <sup>11</sup> ,  distonija (uključujući okulogiraciju) <sup>11</sup> ,  tardivna diskinezija <sup>11</sup> ,  amnezija <sup>9</sup> ,  dizartrijska mucanje <sup>11</sup> Sindrom nemirnih nogu <sup>11</sup>	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) <sup>12</sup> ,  simptomi ustezanja <sup>7, 12</sup>	



<b>Srčani poremećaji</b>				
		bradikardija, produljenje QT <sub>c</sub> intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/ fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Krvožilni poremećaji</b>				
ortostatska hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>				
		epistaksa <sup>9</sup>		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekrecija slina <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				
	prolazni asimptomatski porasti razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
	osip	reakcija fotoosjetljivosti, alopecija		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>				
	artralgija <sup>9</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija, otežano mokrenje <sup>11</sup>		
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>				
				sindrom ustezanja u novorođenča di (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>				
	erektilna disfunkcija u muškaraca, smanjen libido u muškaraca i žena	amenoreja, povećanje dojki, galaktoreja u žena, ginekomastija/povećanje dojki u	prijapizam <sup>12</sup>	

		muškaraca		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
	astenija, umor, edem, pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				
povišene razine prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	povišena razina alkalne fosfataze <sup>10</sup> , visoka razina kreatin fosfokinaze <sup>11</sup> , visoka razina gama glutamiltransferaz e <sup>10</sup> , visoka razina mokraćne kiseline <sup>10</sup>	povišen ukupni bilirubin		

<sup>1</sup> 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 %). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  od početne bilo je vrlo često (64,4 %, 31,7 %, odnosno 12,3 %).

<sup>2</sup> Srednja vrijednost porasta vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bila je veća u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

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

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

<sup>5</sup> Uočeno za početne normalne razine natašte ( $< 1,69$  mmol/l) koje su porasle na visoke razine ( $\geq 2,26$  mmol/l). Promjene u 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.

<sup>6</sup> U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno 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.

<sup>7</sup> Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanicu, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

<sup>8</sup> U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnog raspona u približno 30 % bolesnika liječenih olanzapinom s normalnom

početnom vrijednosti prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila uglavnom blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

<sup>9</sup> Štetan događaj identificiran iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

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

<sup>11</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je procijenjena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

#### Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon približno 6 mjeseci.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ( $\geq 7\%$ ) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedna) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> <i>Vrlo često:</i> povećanje tjelesne težine <sup>13</sup> , povišene razine triglicerida <sup>14</sup> , pojačan apetit. <i>Često:</i> povišene razine kolesterola <sup>15</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b> <i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> <i>Često:</i> suha usta
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> <i>Vrlo često:</i> povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).
<b>Pretrage</b> <i>Vrlo često:</i> snižena razina ukupnog bilirubina, povišena razina GGT, povišene razine prolaktina u plazmi <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> 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  $\geq 25$  % bio je čest (2,5 %). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4 % bolesnika povećala se tjelesna težina za  $\geq 7$  %, u 55,3 % za  $\geq 15$  %, a u 29,1 % bolesnika tjelesna težina se povećala za  $\geq 25$  % od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

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

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

<sup>16</sup> Povišene razine prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4 % adolescentnih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V.](#)**

## 4.9 Predoziranje

### Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija  $> 10$  %) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu 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. Prijavljeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

### Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna primjena aktivnog ugljena smanjuje oralnu bioraspodivnost olanzapina za 50 do 60 %.

Simptomatsko liječenje i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potporu 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 liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05A H03

#### Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje širok farmakološki profil djelujući preko brojnih receptorskih sustava.

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ( $K_i < 100$  nM) serotonina 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergičke muskarinske receptore M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$  adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5 HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5 HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5 HT<sub>2</sub> nego D<sub>2</sub> u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), jednostruka peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5 HT<sub>2A</sub> nego dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D<sub>2</sub> receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klopazapin.

#### Klinička djelotvornost

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

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (početna srednja vrijednost 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).

U 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 tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem

ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom) rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnoj mjeri ishoda – 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 skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarne mjere ishoda – relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %;  $p=0,055$ ).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna terapija olanzapinom s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat primijenjen u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranog prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) ograničeni su na kratkotrajna ispitivanja shizofrenije (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatili su manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi počevši s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom u adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Promjene vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti iz kontroliranih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Raspadljive tablete olanzapina za usta bioekvivalentne su filmom obloženim tabletama olanzapina, uz sličnu brzinu i opseg apsorpcije. Raspadljive tablete olanzapina za usta mogu se primjenjivati kao alternativa filmom obloženim tabletama olanzapina.

#### Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost 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  $\alpha_1$ -kiselni-glikoprotein.

#### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putovima. Glavni cirkulirajući 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 koji u ispitivanjima na životinjama pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

#### Eliminacija

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

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i starijih) u odnosu na mlađe ispitanike srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produljena (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom u dobi iznad 65 godina doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

U žena je srednja vrijednost poluvremena eliminacije nešto veća u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, sigurnosni profil olanzapina (5-20 mg) u bolesnica (n=467) pokazao se usporedivim s onim u bolesnika (n=869).

#### Oštećenje bubrega

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

#### Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

#### Pušenje

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bila je veća nego u ispitanika pušača (38,6 naspram 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 naspram 27,7 l/h).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, utjecaj dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malen je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću 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 obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

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

#### Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

#### Hematološka toksičnost

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora; međutim, nisu nađeni dokazi citotoksičnosti za koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matične i proliferacijske stanice koštane srži.

#### Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na estrusne cikluse u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastojevi u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

#### Mutagenost

Olanzapin nije bio ni mutagen ni 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 u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)  
celuloza, mikrokristalična  
karmelozakalcij  
sukraloza  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**



Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28, 56 ili 98 raspadljivih tableta za usta po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/008-009  
EU/1/10/635/017

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.06.2010.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 10 mg raspadljive tablete za usta

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg olanzapina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Raspadljiva tableta za usta

Žute, okrugle, plosnate tablete ukošenog ruba s utisnutim "APO" na jednoj strani i "OL" iznad "10" na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Odrasli

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

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U 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, sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno prilagoditi sukladno kliničkoj slici pojedinog bolesnika u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i općenito se treba uvoditi u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. Pri ukidanju liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Olanzapine Apotex raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje se brzo rastapa u slini te se može lako progutati. Vađenje intaktne raspadljive tablete iz usta je teško. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba ju uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Alternativno se može rastopiti u čaši punoj vode ili drugog pogodnog napitka (soka od naranče ili jabuke, mlijeka ili kave) netom prije primjene.

Olanzapin raspadljiva tableta za usta je bioekvivalent filmom obloženim tabletama olanzapina, sa sličnom stopom i opsegom apsorpcije. Ima isto doziranje i učestalost primjene kao filmom obložene tablete olanzapina. Raspadljive tablete olanzapina za usta mogu se koristiti kao alternativa filmom obloženim tabletama olanzapina.

### *Posebne populacije*

#### *Starije osobe*

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba je razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje bubrega i/ili jetre*

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

#### *Pušači*

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

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

U slučajevima kad se smatra da je potrebno povećati dozu za 2,5 mg, treba primijeniti Olanzapine Apotex filmom obložene tablete.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

#### *Pedijatrijska populacija*

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Bolesnici s poznatim rizikom za glaukom uskog kuta.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

#### Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanima demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5 % naspram 1,5 %). Veća incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni s trajanjem liječenja. Čimbenici 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 istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad), uključujući smrtnu slučajevu. U bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CV štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,3 % naspram 0,4 %). Svi bolesnici koji su liječeni olanzapinom i koji su primali placebo, a u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika. Dob iznad 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao čimbenici rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

#### Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljivani vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom 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. Prijavljeni su i rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili bolesnik dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

#### Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su prijavljivane hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtnu slučajevu (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s diabetes mellitusom ili čimbenicima rizika za razvoj diabetes mellitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 tjedana od početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

#### Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti,

posebno u bolesnika s dislipidemijom i u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

#### Antikolinergičko djelovanje

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

#### Funkcija jetre

Često su uočeni prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza, alanin transferaze (ALT) i aspartat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

#### Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresivnog/toksičnog djelovanja lijekova na koštanu srž, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

#### Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su prijavljivani ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

#### QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF]  $\geq 500$  milisekundi [ms] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF  $< 500$  ms) bila su manje česta (0,1 % do 1 %) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, potreban je oprez prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-interval, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

#### Tromboembolija

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

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez 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 antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

#### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Zabilježeno je da se napadaji manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva prijavljeni su napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja.

#### 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 od pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u 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 u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

#### Iznenadna srčana smrt

U izvješćima o olanzapinu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju, rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju je rizik kod olanzapina bio usporediv s rizikom povezanim s atipičnim antipsihoticima uključenima u objedinjenu analizu.

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja s bolesnicima u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

#### Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

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

#### Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracija olanzapina. Uočen je samo blag do umjeren porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno 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, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta  $C_{max}$  olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosila je 54 % u žena nepušača i 77 % u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta AUC-a olanzapina iznosila je 52 % u žena nepušača, odnosno 108 % u muškaraca pušača. U 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 utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

#### Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih 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 djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

#### QTc interval

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom zatrudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu 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 sa zdravim dojiljama olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti 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 poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za pretkliničke podatke).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

#### Odrasli

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

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijh prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>				
	eozinofilija, leukopenija <sup>10</sup> , neutropenija <sup>10</sup>		trombocitopenija <sup>1</sup>	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				
		preosjetljivost <sup>11</sup>		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>				
povećanje tjelesne težine <sup>1</sup>	povišene razine kolesterola <sup>2,3</sup> , povišene razine glukoze <sup>4</sup> , povišene razine triglicerida <sup>2,5</sup> , glikozurija, pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>				
somnolencija	omaglica, akatizija <sup>6</sup> , parkinsonizam <sup>6</sup> , diskinezija <sup>6</sup>	napadaji u većini slučajeva kada su zabilježeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja <sup>11</sup> ,  distonija (uključujući okulogiraciju) <sup>11</sup> ,  tardivna diskinezija <sup>11</sup> ,  amnezija <sup>9</sup> ,  dizartrijska mucanje <sup>11</sup> Sindrom nemirnih nogu <sup>11</sup>	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) <sup>12</sup> ,  simptomi ustezanja <sup>7, 12</sup>	



<b>Srčani poremećaji</b>				
		bradikardija, produljenje QT <sub>c</sub> intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/ fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Krvožilni poremećaji</b>				
ortostatska hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>				
		epistaksa <sup>9</sup>		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekrecija slina <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				
	prolazni asimptomatski porasti razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
	osip	reakcija fotoosjetljivosti, alopecija		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>				
	artralgija <sup>9</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija, otežano mokrenje <sup>11</sup>		
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>				
				sindrom ustezanja u novorođenča di (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>				
	erektilna disfunkcija u muškaraca, smanjen libido u muškaraca i žena	amenoreja, povećanje dojki, galaktoreja u žena, ginekomastija/povećanje dojki u	prijapizam <sup>12</sup>	

		muškaraca		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
	astenija, umor, edem, pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				
povišene razine prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	povišena razina alkalne fosfataze <sup>10</sup> , visoka razina kreatin fosfokinaze <sup>11</sup> , visoka razina gama glutamiltransferaz e <sup>10</sup> , visoka razina mokraćne kiseline <sup>10</sup>	povišen ukupni bilirubin		

<sup>1</sup> 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 %). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  od početne bilo je vrlo često (64,4 %, 31,7 %, odnosno 12,3 %).

<sup>2</sup> Srednja vrijednost porasta vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bila je veća u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

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

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

<sup>5</sup> Uočeno za početne normalne razine natašte ( $< 1,69$  mmol/l) koje su porasle na visoke razine ( $\geq 2,26$  mmol/l). Promjene u 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.

<sup>6</sup> U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno 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.

<sup>7</sup> Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanicu, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

<sup>8</sup> U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnog raspona u približno 30 % bolesnika liječenih olanzapinom s normalnom

početnom vrijednosti prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila uglavnom blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

<sup>9</sup> Štetan događaj identificiran iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

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

<sup>11</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je procijenjena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

#### Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon približno 6 mjeseci.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ( $\geq 7\%$ ) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedna) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> <i>Vrlo često:</i> povećanje tjelesne težine <sup>13</sup> , povišene razine triglicerida <sup>14</sup> , pojačan apetit. <i>Često:</i> povišene razine kolesterola <sup>15</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b> <i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> <i>Često:</i> suha usta
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> <i>Vrlo često:</i> povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).
<b>Pretrage</b> <i>Vrlo često:</i> snižena razina ukupnog bilirubina, povišena razina GGT, povišene razine prolaktina u plazmi <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> 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  $\geq 25$  % bio je čest (2,5 %). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4 % bolesnika povećala se tjelesna težina za  $\geq 7$  %, u 55,3 % za  $\geq 15$  %, a u 29,1 % bolesnika tjelesna težina se povećala za  $\geq 25$  % od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

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

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

<sup>16</sup> Povišene razine prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4 % adolescentnih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V.](#)**

## 4.9 Predoziranje

### Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija  $> 10$  %) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu 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. Prijavljeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

### Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna primjena aktivnog ugljena smanjuje oralnu bioraspodivnost olanzapina za 50 do 60 %.

Simptomatsko liječenje i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potporu 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 liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05A H03

#### Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje širok farmakološki profil djelujući preko brojnih receptorskih sustava.

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ( $K_i < 100$  nM) serotonina 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergičke muskarinske receptore M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$  adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5 HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5 HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5 HT<sub>2</sub> nego D<sub>2</sub> u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), jednostruka peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5 HT<sub>2A</sub> nego dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D<sub>2</sub> receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klopazapin.

#### Klinička djelotvornost

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

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (početna srednja vrijednost 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).

U 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 tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem

ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom) rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnoj mjeri ishoda – 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 skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarne mjere ishoda – relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %;  $p=0,055$ ).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna terapija olanzapinom s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat primijenjen u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranog prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) ograničeni su na kratkotrajna ispitivanja shizofrenije (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatili su manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi počevši s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom u adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Promjene vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti iz kontroliranih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Raspadljive tablete olanzapina za usta bioekvivalentne su filmom obloženim tabletama olanzapina, uz sličnu brzinu i opseg apsorpcije. Raspadljive tablete olanzapina za usta mogu se primjenjivati kao alternativa filmom obloženim tabletama olanzapina.

#### Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost 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  $\alpha_1$ -kiselni-glikoprotein.

#### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putovima. Glavni cirkulirajući 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 koji u ispitivanjima na životinjama pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

#### Eliminacija

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

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i starijih) u odnosu na mlađe ispitanike srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produljena (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom u dobi iznad 65 godina doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

U žena je srednja vrijednost poluvremena eliminacije nešto veća u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, sigurnosni profil olanzapina (5-20 mg) u bolesnica (n=467) pokazao se usporedivim s onim u bolesnika (n=869).

#### Oštećenje bubrega

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

#### Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

#### Pušenje

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bila je veća nego u ispitanika pušača (38,6 naspram 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 naspram 27,7 l/h).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, utjecaj dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malen je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću 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 obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

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

### Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

### Hematološka toksičnost

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora; međutim, nisu nađeni dokazi citotoksičnosti za koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matične i proliferacijske stanice koštane srži.

### Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na estrusne cikluse u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastojevi u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

### Mutagenost

Olanzapin nije bio ni mutagen ni 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 u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)  
celuloza, mikrokristalična  
karmelozakalcij  
sukraloza  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**



Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28, 56 ili 98 raspadljivih tableta za usta po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/110/635/010-011  
EU/1/10/635/018

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.06.2010.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 15 mg raspadljive tablete za usta

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 15 mg olanzapina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Raspadljiva tableta za usta

Žute, okrugle, plosnate tablete ukošenog ruba s utisnutim "APO" na jednoj strani i "OL" iznad "15" na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Odrasli

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

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U 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, sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno prilagoditi sukladno kliničkoj slici pojedinog bolesnika u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i općenito se treba uvoditi u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. Pri ukidanju liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Olanzapine Apotex raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje se brzo rastapa u slini te se može lako progutati. Vađenje intaktne raspadljive tablete iz usta je teško. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba ju uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Alternativno se može rastopiti u čaši punoj vode ili drugog pogodnog napitka (soka od naranče ili jabuke, mlijeka ili kave) netom prije primjene.

Olanzapin raspadljiva tableta za usta je bioekvivalent filmom obloženim tabletama olanzapina, sa sličnom stopom i opsegom apsorpcije. Ima isto doziranje i učestalost primjene kao filmom obložene tablete olanzapina. Raspadljive tablete olanzapina za usta mogu se koristiti kao alternativa filmom obloženim tabletama olanzapina.

### *Posebne populacije*

#### *Starije osobe*

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba je razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenjem bubrega i/ili jetre*

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

#### *Pušači*

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

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

U slučajevima kad se smatra da je potrebno povećati dozu za 2,5 mg, treba primijeniti Olanzapine Apotex filmom obložene tablete.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

#### *Pedijatrijska populacija*

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Bolesnici s poznatim rizikom za glaukom uskog kuta.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

#### Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanima demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5 % naspram 1,5 %). Veća incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni s trajanjem liječenja. Čimbenici 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 istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad), uključujući smrtnu slučajevu. U bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CV štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,3 % naspram 0,4 %). Svi bolesnici koji su liječeni olanzapinom i koji su primali placebo, a u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika. Dob iznad 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao čimbenici rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

#### Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljivani vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom 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. Prijavljeni su i rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdmiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili bolesnik dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

#### Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su prijavljivane hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtnu slučajevu (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s diabetes mellitusom ili čimbenicima rizika za razvoj diabetes mellitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 tjedana od početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

#### Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti,

posebno u bolesnika s dislipidemijom i u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

#### Antikolinergičko djelovanje

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

#### Funkcija jetre

Često su uočeni prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza, alanin transferaze (ALT) i aspartat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

#### Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresivnog/toksičnog djelovanja lijekova na koštanu srž, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

#### Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su prijavljivani ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

#### QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc intervala (Fridericia QT korekcija  $[QTcF] \geq 500$  milisekundi [ms] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću  $QTcF < 500$  ms) bila su manje česta ( $0,1\%$  do  $1\%$ ) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, potreban je oprez prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-interval, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

#### Tromboembolija

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

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez 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 antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

#### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Zabilježeno je da se napadaji manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva prijavljeni su napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja.

#### 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 od pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u 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 u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

#### Iznenadna srčana smrt

U izvješćima o olanzapinu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju, rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju je rizik kod olanzapina bio usporediv s rizikom povezanim s atipičnim antipsihoticima uključenima u objedinjenu analizu.

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja s bolesnicima u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

#### Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

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

#### Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracija olanzapina. Uočen je samo blag do umjeren porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno 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, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta  $C_{max}$  olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosila je 54 % u žena nepušača i 77 % u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta AUC-a olanzapina iznosila je 52 % u žena nepušača, odnosno 108 % u muškaraca pušača. U 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 utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

#### Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih 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 djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

#### QTc interval

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom zatrudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu 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 sa zdravim dojiljama olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti 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 poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za pretkliničke podatke).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

#### Odrasli

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

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijh prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>				
	eozinofilija, leukopenija <sup>10</sup> , neutropenija <sup>10</sup>		trombocitopenija <sup>1</sup>	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				
		preosjetljivost <sup>11</sup>		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>				
povećanje tjelesne težine <sup>1</sup>	povišene razine kolesterola <sup>2,3</sup> , povišene razine glukoze <sup>4</sup> , povišene razine triglicerida <sup>2,5</sup> , glikozurija, pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>				
somnolencija	omaglica, akatizija <sup>6</sup> , parkinsonizam <sup>6</sup> , diskinezija <sup>6</sup>	napadaji u većini slučajeva kada su zabilježeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja <sup>11</sup> ,  distonija (uključujući okulogiraciju) <sup>11</sup> ,  tardivna diskinezija <sup>11</sup> ,  amnezija <sup>9</sup> ,  dizartrijska mucanje <sup>11</sup> Sindrom nemirnih nogu <sup>11</sup>	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) <sup>12</sup> ,  simptomi ustezanja <sup>7, 12</sup>	



<b>Srčani poremećaji</b>				
		bradikardija, produljenje QT <sub>c</sub> intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/ fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Krvožilni poremećaji</b>				
ortostatska hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>				
		epistaksa <sup>9</sup>		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekrecija slina <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				
	prolazni asimptomatski porasti razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
	osip	reakcija fotoosjetljivosti, alopecija		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>				
	artralgija <sup>9</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija, otežano mokrenje <sup>11</sup>		
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>				
				sindrom ustezanja u novorođenča di (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>				
	erektilna disfunkcija u muškaraca, smanjen libido u muškaraca i žena	amenoreja, povećanje dojki, galaktoreja u žena, ginekomastija/povećanje dojki u	prijapizam <sup>12</sup>	

		muškaraca		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
	astenija, umor, edem, pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				
povišene razine prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	povišena razina alkalne fosfataze <sup>10</sup> , visoka razina kreatin fosfokinaze <sup>11</sup> , visoka razina gama glutamiltransferaz e <sup>10</sup> , visoka razina mokraćne kiseline <sup>10</sup>	povišen ukupni bilirubin		

<sup>1</sup> 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 %). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  od početne bilo je vrlo često (64,4 %, 31,7 %, odnosno 12,3 %).

<sup>2</sup> Srednja vrijednost porasta vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bila je veća u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

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

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

<sup>5</sup> Uočeno za početne normalne razine natašte ( $< 1,69$  mmol/l) koje su porasle na visoke razine ( $\geq 2,26$  mmol/l). Promjene u 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.

<sup>6</sup> U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno 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.

<sup>7</sup> Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanicu, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

<sup>8</sup> U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnog raspona u približno 30 % bolesnika liječenih olanzapinom s normalnom

početnom vrijednosti prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila uglavnom blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

<sup>9</sup> Štetan događaj identificiran iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

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

<sup>11</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je procijenjena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

#### Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon približno 6 mjeseci.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ( $\geq 7$  %) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedna) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> <i>Vrlo često:</i> povećanje tjelesne težine <sup>13</sup> , povišene razine triglicerida <sup>14</sup> , pojačan apetit. <i>Često:</i> povišene razine kolesterola <sup>15</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b> <i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> <i>Često:</i> suha usta
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> <i>Vrlo često:</i> povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).
<b>Pretrage</b> <i>Vrlo često:</i> snižena razina ukupnog bilirubina, povišena razina GGT, povišene razine prolaktina u plazmi <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> 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  $\geq 25$  % bio je čest (2,5 %). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4 % bolesnika povećala se tjelesna težina za  $\geq 7$  %, u 55,3 % za  $\geq 15$  %, a u 29,1 % bolesnika tjelesna težina se povećala za  $\geq 25$  % od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

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

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

<sup>16</sup> Povišene razine prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4 % adolescentnih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

### Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija  $> 10$  %) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu 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. Prijavljeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

### Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna primjena aktivnog ugljena smanjuje oralnu bioraspodivnost olanzapina za 50 do 60 %.

Simptomatsko liječenje i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potporu 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 liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05A H03

#### Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje širok farmakološki profil djelujući preko brojnih receptorskih sustava.

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ( $K_i < 100$  nM) serotonina 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergičke muskarinske receptore M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$  adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5 HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5 HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5 HT<sub>2</sub> nego D<sub>2</sub> u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), jednostruka peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5 HT<sub>2A</sub> nego dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D<sub>2</sub> receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klozapin.

#### Klinička djelotvornost

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

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (početna srednja vrijednost 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).

U 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 tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem

ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom) rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnoj mjeri ishoda – 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 skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarne mjere ishoda – relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %;  $p=0,055$ ).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna terapija olanzapinom s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat primijenjen u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranog prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) ograničeni su na kratkotrajna ispitivanja shizofrenije (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatili su manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi počevši s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom u adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Promjene vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti iz kontroliranih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Raspadljive tablete olanzapina za usta bioekvivalentne su filmom obloženim tabletama olanzapina, uz sličnu brzinu i opseg apsorpcije. Raspadljive tablete olanzapina za usta mogu se primjenjivati kao alternativa filmom obloženim tabletama olanzapina.

#### Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost 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  $\alpha_1$ -kiselni-glikoprotein.

#### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putovima. Glavni cirkulirajući 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 koji u ispitivanjima na životinjama pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

#### Eliminacija

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

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i starijih) u odnosu na mlađe ispitanike srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produljena (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom u dobi iznad 65 godina doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

U žena je srednja vrijednost poluvremena eliminacije nešto veća u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, sigurnosni profil olanzapina (5-20 mg) u bolesnica (n=467) pokazao se usporedivim s onim u bolesnika (n=869).

#### Oštećenje bubrega

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

#### Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

#### Pušenje

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bila je veća nego u ispitanika pušača (38,6 naspram 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 naspram 27,7 l/h).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, utjecaj dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malen je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću 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 obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

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

### Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

### Hematološka toksičnost

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora; međutim, nisu nađeni dokazi citotoksičnosti za koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matične i proliferacijske stanice koštane srži.

### Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na estrusne cikluse u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastojevi u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

### Mutagenost

Olanzapin nije bio ni mutagen ni 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 u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)  
celuloza, mikrokristalična  
karmelozakalcij  
sukraloza  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**



Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28 raspadljivih tableta za usta po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/012

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.06.2010.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 20 mg raspadljive tablete za usta

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 20 mg olanzapina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Raspadljiva tableta za usta

Žute, okrugle, plosnate tablete ukošenog ruba s utisnutim "APO" na jednoj strani i "OL" iznad "20" na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Odrasli

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

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U 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, sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno prilagoditi sukladno kliničkoj slici pojedinog bolesnika u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i općenito se treba uvoditi u intervalima ne kraćim od 24 sata.

Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. Pri ukidanju liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Olanzapine Apotex raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje se brzo rastapa u slini te se može lako progutati. Vađenje intaktne raspadljive tablete iz usta je teško. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba ju uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Alternativno se može rastopiti u čaši punoj vode ili drugog pogodnog napitka (soka od naranče ili jabuke, mlijeka ili kave) netom prije primjene.

Olanzapin raspadljiva tableta za usta je bioekvivalent filmom obloženim tabletama olanzapina, sa sličnom stopom i opsegom apsorpcije. Ima isto doziranje i učestalost primjene kao filmom obložene tablete olanzapina. Raspadljive tablete olanzapina za usta mogu se koristiti kao alternativa filmom obloženim tabletama olanzapina.

### *Posebne populacije*

#### *Starije osobe*

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba je razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje bubrega i/ili jetre*

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

#### *Pušači*

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

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

U slučajevima kad se smatra da je potrebno povećati dozu za 2,5 mg, treba primijeniti Olanzapine Apotex filmom obložene tablete.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

#### *Pedijatrijska populacija*

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Bolesnici s poznatim rizikom za glaukom uskog kuta.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

#### Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanima demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5 % naspram 1,5 %). Veća incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni s trajanjem liječenja. Čimbenici 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 istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad), uključujući smrtnu slučajevu. U bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CV štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,3 % naspram 0,4 %). Svi bolesnici koji su liječeni olanzapinom i koji su primali placebo, a u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika. Dob iznad 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao čimbenici rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

#### Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljivani vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom 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. Prijavljeni su i rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili bolesnik dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

#### Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su prijavljivane hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtnu slučajevu (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s diabetes mellitusom ili čimbenicima rizika za razvoj diabetes mellitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 tjedana od početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

#### Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti,

posebno u bolesnika s dislipidemijom i u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Olanzapine Apotexom, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

#### Antikolinergičko djelovanje

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

#### Funkcija jetre

Često su uočeni prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza, alanin transferaze (ALT) i aspartat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

#### Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresivnog/toksičnog djelovanja lijekova na koštano srž, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

#### Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su prijavljivani ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

#### QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF]  $\geq 500$  milisekundi [ms] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF  $< 500$  ms) bila su manje česta (0,1 % do 1 %) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, potreban je oprez prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-interval, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

#### Tromboembolija

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

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez 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 antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

#### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Zabilježeno je da se napadaji manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva prijavljeni su napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja.

#### 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 od pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u 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 u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

#### Iznenadna srčana smrt

U izvješćima o olanzapinu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju, rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju je rizik kod olanzapina bio usporediv s rizikom povezanim s atipičnim antipsihoticima uključenima u objedinjenu analizu.

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja s bolesnicima u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

#### Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

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

#### Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracija olanzapina. Uočen je samo blag do umjeren porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno 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, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta  $C_{max}$  olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosila je 54 % u žena nepušača i 77 % u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta AUC-a olanzapina iznosila je 52 % u žena nepušača, odnosno 108 % u muškaraca pušača. U 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 utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

#### Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih 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 djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

#### QTc interval

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom zatrudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu 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 sa zdravim dojiljama olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti 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 poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za pretkliničke podatke).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

#### Odrasli

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

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijh prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>				
	eozinofilija, leukopenija <sup>10</sup> , neutropenija <sup>10</sup>		trombocitopenija <sup>1</sup>	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				
		preosjetljivost <sup>11</sup>		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>				
povećanje tjelesne težine <sup>1</sup>	povišene razine kolesterola <sup>2,3</sup> , povišene razine glukoze <sup>4</sup> , povišene razine triglicerida <sup>2,5</sup> , glikozurija, pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>				
somnolencija	omaglica, akatizija <sup>6</sup> , parkinsonizam <sup>6</sup> , diskinezija <sup>6</sup>	napadaji u većini slučajeva kada su zabilježeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja <sup>11</sup> ,  distonija (uključujući okulogiraciju) <sup>11</sup> ,  tardivna diskinezija <sup>11</sup> ,  amnezija <sup>9</sup> ,  dizartrijska mucanje <sup>11</sup> Sindrom nemirnih nogu <sup>11</sup>	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) <sup>12</sup> ,  simptomi ustezanja <sup>7, 12</sup>	



<b>Srčani poremećaji</b>				
		bradikardija, produljenje QT <sub>c</sub> intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/ fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Krvožilni poremećaji</b>				
ortostatska hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>				
		epistaksa <sup>9</sup>		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekrecija slina <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				
	prolazni asimptomatski porasti razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
	osip	reakcija fotoosjetljivosti, alopecija		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>				
	artralgija <sup>9</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija, otežano mokrenje <sup>11</sup>		
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>				
				sindrom ustezanja u novorođenča di (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>				
	erektilna disfunkcija u muškaraca, smanjen libido u muškaraca i žena	amenoreja, povećanje dojki, galaktoreja u žena, ginekomastija/povećanje dojki u	prijapizam <sup>12</sup>	

		muškaraca		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
	astenija, umor, edem, pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				
povišene razine prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	povišena razina alkalne fosfataze <sup>10</sup> , visoka razina kreatin fosfokinaze <sup>11</sup> , visoka razina gama glutamiltransferaz e <sup>10</sup> , visoka razina mokraćne kiseline <sup>10</sup>	povišen ukupni bilirubin		

<sup>1</sup> 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 %). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  od početne bilo je vrlo često (64,4 %, 31,7 %, odnosno 12,3 %).

<sup>2</sup> Srednja vrijednost porasta vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bila je veća u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

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

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

<sup>5</sup> Uočeno za početne normalne razine natašte ( $< 1,69$  mmol/l) koje su porasle na visoke razine ( $\geq 2,26$  mmol/l). Promjene u 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.

<sup>6</sup> U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno 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.

<sup>7</sup> Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanicu, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

<sup>8</sup> U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnog raspona u približno 30 % bolesnika liječenih olanzapinom s normalnom

početnom vrijednosti prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila uglavnom blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

<sup>9</sup> Štetan događaj identificiran iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

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

<sup>11</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Štetan događaj identificiran iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je procijenjena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

#### Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja srednje vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon približno 6 mjeseci.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ( $\geq 7\%$ ) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedna) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u nizu od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> <i>Vrlo često:</i> povećanje tjelesne težine <sup>13</sup> , povišene razine triglicerida <sup>14</sup> , pojačan apetit. <i>Često:</i> povišene razine kolesterola <sup>15</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b> <i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> <i>Često:</i> suha usta
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> <i>Vrlo često:</i> povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).
<b>Pretrage</b> <i>Vrlo često:</i> snižena razina ukupnog bilirubina, povišena razina GGT, povišene razine prolaktina u plazmi <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> 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  $\geq 25$  % bio je čest (2,5 %). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4 % bolesnika povećala se tjelesna težina za  $\geq 7$  %, u 55,3 % za  $\geq 15$  %, a u 29,1 % bolesnika tjelesna težina se povećala za  $\geq 25$  % od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

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

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

<sup>16</sup> Povišene razine prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4 % adolescentnih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V.](#)**

## 4.9 Predoziranje

### Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija  $> 10$  %) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu 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. Prijavljeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

### Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna 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 cirkulatornog kolapsa te potporu 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 liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05A H03

#### Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje širok farmakološki profil djelujući preko brojnih receptorskih sustava.

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ( $K_i < 100$  nM) serotonina 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergičke muskarinske receptore M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$  adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5 HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5 HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5 HT<sub>2</sub> nego D<sub>2</sub> u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), jednostruka peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5 HT<sub>2A</sub> nego dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D<sub>2</sub> receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klozapin.

#### Klinička djelotvornost

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

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (početna srednja vrijednost 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).

U 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 tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem

ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom) rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placeboom u primarnoj mjeri ishoda – relapsu bipolarnog poremećaja. Olanzapin je također pokazao statistički značajnu prednost nad placeboom 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 skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarne mjere ishoda – relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %;  $p=0,055$ ).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna terapija olanzapinom s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat primijenjen u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranog prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) ograničeni su na kratkotrajna ispitivanja shizofrenije (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatili su manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi počevši s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom u adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Promjene vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti iz kontroliranih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Raspadljive tablete olanzapina za usta bioekvivalentne su filmom obloženim tabletama olanzapina, uz sličnu brzinu i opseg apsorpcije. Raspadljive tablete olanzapina za usta mogu se primjenjivati kao alternativa filmom obloženim tabletama olanzapina.

#### Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost 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  $\alpha_1$ -kiselni-glikoprotein.

#### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putovima. Glavni cirkulirajući 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 koji u ispitivanjima na životinjama pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

#### Eliminacija

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

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i starijih) u odnosu na mlađe ispitanike srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produljena (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom u dobi iznad 65 godina doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

U žena je srednja vrijednost poluvremena eliminacije nešto veća u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, sigurnosni profil olanzapina (5-20 mg) u bolesnica (n=467) pokazao se usporedivim s onim u bolesnika (n=869).

#### Oštećenje bubrega

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

#### Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

#### Pušenje

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bila je veća nego u ispitanika pušača (38,6 naspram 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 naspram 27,7 l/h).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, utjecaj dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malen je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću 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 obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

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

#### Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

#### Hematološka toksičnost

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora; međutim, nisu nađeni dokazi citotoksičnosti za koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matične i proliferacijske stanice koštane srži.

#### Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na estrusne cikluse u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastoje u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

#### Mutagenost

Olanzapin nije bio ni mutagen ni 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 u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)  
celuloza, mikrokristalična  
karmelozakalcij  
sukraloza  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**



Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28 i 56 raspadljivih tableta za usta po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/013-014

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.06.2010.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Generis Farmacêutica, S.A.  
Rua João de Deus, 19  
2700-487 Amadora  
Portugal

APL Swift Services (Malta) Ltd.  
HF26 Hal Far Industrial Estate,  
Hal Far, Birzebbugia,  
BBG 3000, Malta.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Nositelj odobrenja će PSUR-eva za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 2,5 mg filmom obložene tablete  
olanzapin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 2,5 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu.  
Vidjeti Uputu o lijeku za detaljnije informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olanzapine Apotex 2,5 mg filmom obložene tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BLISTER PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 2,5 mg filmom obložene tablete

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 5 mg filmom obložene tablete  
olanzapin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 5 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu.  
Vidjeti Uputu o lijeku za detaljnije informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
98 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/002-003  
EU/1/10/635/015

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olanzapine Apotex 5 mg filmom obložene tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BLISTER PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 5 mg filmom obložene tablete

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 7,5 mg filmom obložene tablete  
olanzapin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 7,5 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu.  
Vidjeti Uputu o lijeku za detaljnije informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/004-005

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olanzapine Apotex 7,5 mg filmom obložene tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BLISTER PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 7,5 mg filmom obložene tablete

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 10 mg filmom obložene tablete  
olanzapin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 10 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu.  
Vidjeti Uputu o lijeku za detaljnije informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
98 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/006-007  
EU/1/10/635/016

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olanzapine Apotex 10 mg filmom obložene tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BLISTER PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 10 mg filmom obložene tablete

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 5 mg raspadljive tablete za usta  
olanzapin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 5 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 raspadljivih tableta za usta  
56 raspadljivih tableta za usta  
98 raspadljivih tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Stavite tabletu u usta. Brzo se otapa u slini i može se progutati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1//10/635/008-009  
EU/1/10/635/017

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olanzapine Apotex 5 mg raspadljive tablete za usta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BLISTER PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 5 mg raspadljive tablete za usta

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 10 mg raspadljive tablete za usta  
olanzapin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 10 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 raspadljivih tableta za usta  
56 raspadljivih tableta za usta  
98 raspadljivih tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Stavite tabletu u usta. Brzo se otapa u slini i može se progutati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Niozemska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/010-011  
EU/1/10/635/018

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olanzapine Apotex 10 mg raspadljive tablete za usta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BLISTER PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 10 mg raspadljive tablete za usta

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 15 mg raspadljive tablete za usta  
olanzapin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 15 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 raspadljivih tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Stavite tabletu u usta. Brzo se otapa u slini i može se progutati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**



**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/012

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olanzapine Apotex 15 mg raspadljive tablete za usta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BLISTER PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 15 mg raspadljive tablete za usta

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 20 mg raspadljive tablete za usta  
olanzapin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 20 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 raspadljivih tableta za usta  
56 raspadljivih tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Stavite tabletu u usta. Brzo se otapa u slini i može se progutati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/635/013-014

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olanzapine Apotex 20 mg raspadljive tablete za usta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BLISTER PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olanzapine Apotex 20 mg raspadljive tablete za usta

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apotex Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

**Olanzapine Apotex 2,5 mg filmom obložene tablete**  
**Olanzapine Apotex 5 mg filmom obložene tablete**  
**Olanzapine Apotex 7,5 mg filmom obložene tablete**  
**Olanzapine Apotex 10 mg filmom obložene tablete**  
olanzapin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Olanzapine Apotex i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Olanzapine Apotex
3. Kako uzimati Olanzapine Apotex
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Olanzapine Apotex
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Olanzapine Apotex i za što se koristi**

Olanzapine Apotex sadrži djelatnu tvar olanzapin. Olanzapine Apotex pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici i koristi se za liječenje sljedećih stanja:

- shizofrenije, bolesti sa simptomima kao što su slušna, vidna ili osjetilna priviđenja stvari koje nisu prisutne, iluzije, neuobičajena sumnjičavost i povučенost. Osobe s tom bolešću mogu se također osjećati depresivno, tjeskobno ili napeto.
- umjerenih do teških epizoda manije, stanja sa simptomima uzbuđenja ili euforije.

Pokazalo se da Olanzapine Apotex sprječava ponavljanje tih simptoma u bolesnika s bipolarnim poremećajem u kojih je epizoda manije reagirala na liječenje olanzapinom.

### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Olanzapine Apotex**

**Nemojte uzimati Olanzapine Apotex**

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na olanzapin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Alergijska reakcija može se prepoznati kao osip, svrbež, otečeno lice, otečene usnice ili nedostatak zraka. Ako Vam se ovo pojavi, obavijestite svog liječnika.
- Ako od ranije imate dijagnosticirane tegobe s očima kao što su određene vrste glaukoma (povišeni očni tlak).

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Olanzapine Apotex.

- Primjena Olanzapine Apotexa u starijih bolesnika s demencijom (zaboravljivošću) se ne preporučuje jer mogu nastati teške nuspojave.
- Lijekovi ove vrste mogu uzrokovati pojavu neuobičajenih pokreta, uglavnom lica ili jezika. Ako Vam se ovo pojavi nakon uzimanja Olanzapine Apotexa, obratite se svom liječniku.

- Vrlo rijetko lijekovi ovog tipa uzrokuju kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića te omamljenosti ili pospanosti. Ako do ovog dođe, odmah se obratite svom liječniku.
- Zapaženo je povećanje tjelesne težine u bolesnika koji uzimaju Olanzapine Apotex. Sa svojim liječnikom redovito kontrolirajte tjelesnu težinu. Po potrebi razmotrite da Vas liječnik uputi nutricionistu ili zatražite pomoć oko planiranja prehrane.
- U bolesnika koji uzimaju Olanzapine Apotex uočena je visoka razina šećera i masnoća u krvi (trigliceridi i kolesterol). Prije početka uzimanja Olanzapine Apotexa te redovito tijekom liječenja, liječnik bi Vam trebao obaviti krvne pretrage kako bi provjerio razinu šećera i određenih masnoća u krvi.
- Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili netko drugi u Vašoj obitelji ranije imali krvne ugruške, jer su lijekovi poput ovih povezani sa stvaranjem krvnih ugrušaka.

Ako bolujete od bilo koje od sljedećih bolesti, obavijestite svog liječnika što je prije moguće:

- moždani udar ili “mali” moždani udar (kratkotrajni simptomi moždanog udara)
- parkinsonova bolest
- tegobe s prostatom
- zatvor crijeva (paralitički ileus)
- bolest jetre ili bubrega
- poremećaji krvi
- srčana bolest
- šećerna bolest
- napadaji.
- ako znate da možda imate nedovoljno soli u organizmu kao posljedicu dugotrajnog teškog proljeva i povraćanja ili zbog uzimanja diuretika (tableta za izlučivanje vode iz organizma).

Ako bolujete od zaboravljivosti (demencije), a imali ste moždani udar ili “manji” moždani udar, Vi ili Vaš skrbnik/član obitelji morate o tome obavijestiti liječnika.

Ako ste stariji od 65 godina, liječnik će Vam možda kao rutinsku mjeru opreza redovito kontrolirati krvni tlak.

### **Djeca i adolescenti**

Olanzapine Apotex nije za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Olanzapine Apotex**

Tijekom uzimanja Olanzapine Apotexa, druge lijekove uzimajte samo ako Vam liječnik kaže da to možete. Ako uzimate Olanzapine Apotex u kombinaciji s antidepresivima, lijekovima za tjeskobu ili lijekovima koji Vam pomažu zaspati (trankvilizatori), možete se osjećati omamljeno.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- lijekove protiv Parkinsonove bolesti
- karbamazepin (antiepileptik i stabilizator raspoloženja), fluvoksamin (antidepresiv) ili ciprofloksacin (antibiotik) - možda će biti potrebno promijeniti dozu Olanzapine Apotexa.

### **Olanzapine Apotex s alkoholom**

Nemojte piti alkohol ako uzimate Olanzapine Apotex, jer u kombinaciji s alkoholom može izazvati omamljenost.

### **Trudnoća i dojenje**



Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne biste smjeli uzimati ovaj lijek dok dojite, jer se male količine Olanzapin Apotexa mogu izlučiti u majčino mlijeko.

Sljedeći simptomi mogu se pojaviti u novorođenčadi majki koje su koristile Olanzapine Apotex u posljednjem tromjesečju (zadnja tri mjeseca trudnoće): drhtanje, ukočenost mišića i/ili slabost, pospanost, uznemirenost, tegobe s disanjem te poteškoće u hranjenju. Ako se u Vašeg djeteta razvije bilo koji od ovih simptoma, možda ćete se trebati obratiti svom liječniku.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Tijekom uzimanja Olanzapine Apotexa postoji rizik da se osjećate omamljeno. Ako se ovo dogodi, nemojte upravljati vozilima niti rukovati bilo kakvim alatima ili strojevima. Obavijestite svog liječnika.

### **Olanzapine Apotex sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati Olanzapine Apotex**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam reći koliko tableta Olanzapine Apotexa trebate uzeti i koliko ćete ih dugo nastaviti uzimati. Dnevna doza Olanzapine Apotexa iznosi između 5 mg i 20 mg. Ako Vam se simptomi vrate, posavjetujte se sa svojim liječnikom, ali nemojte prestati uzimati Olanzapine Apotex dok Vam liječnik to ne kaže.

Olanzapine Apotex tablete morate uzimati jednom dnevno pridržavajući se savjeta svog liječnika. Pokušajte uzimati tablete svaki dan u isto vrijeme. Nije važno uzimate li lijek s hranom ili bez nje. Olanzapine Apotex filmom obložene tablete uzimaju se kroz usta. Olanzapine Apotex tablete morate progutati cijele s vodom.

### **Ako uzmete više Olanzapine Apotexa nego što ste trebali**

Bolesnici koji su uzeli više Olanzapine Apotexa nego što su trebali imali su sljedeće simptome: ubrzan rad srca, uznemirenost/agresivnost, poteškoće s govorom, neuobičajene pokrete (osobito lica ili jezika) i sniženu razinu svijesti. Ostali simptomi mogu biti: akutna smetenost, napadaji (epilepsija), koma, kombinacija vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti, usporavanje disanja, aspiracija, visok krvni tlak ili nizak krvni tlak, poremećaj srčanog ritma. Ako imate bilo koji od navedenih simptoma, odmah se obratite svom liječniku ili bolnici. Pokažite liječniku pakiranje tableta.

### **Ako ste zaboravili uzeti Olanzapine Apotex**

Uzmite tablete čim se sjetite. Ne uzimajte dvostruku dozu u jednom danu.

### **Ako prestanete uzimati Olanzapine Apotex**

Nemojte prestati uzimati tablete samo zato jer se osjećate bolje. Važno je da nastavite uzimati Olanzapine Apotex onoliko dugo koliko Vam je liječnik rekao.

Ako naglo prestanete s uzimanjem Olanzapine Apotexa mogu se pojaviti simptomi poput znojenja, nesаницe, nevoljnog drhtanja, tjeskobe ili mučnine i povraćanja. Liječnik Vam može savjetovati da postupno smanjujete dozu prije prekida liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate:

- neuobičajene pokrete (česta nuspojava koja se može pojaviti u manje od 1 na 10 osoba) uglavnom na licu ili jeziku;
- krvne ugruške u venama (manje česta nuspojava koja se može pojaviti u manje od 1 na 100 osoba), posebno u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati krvnim žilama do pluća uzrokujući bol u prsima i otežano disanje. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah zatražite liječnički savjet;
- kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića te omamljenosti ili pospanosti (učestalost ove nuspojave ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba) uključuju povećanje tjelesne težine; pospanost i povišene razine prolaktina u krvi. U ranim fazama liječenja neki bolesnici mogu osjećati omaglicu ili nesvjesticu (uz usporen rad srca), posebno pri uspravljanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja tijela. Ovo obično prolazi samo po sebi, ali ako ne prođe, javite se liječniku.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba) uključuju promjene razina nekih krvnih stanica, cirkulirajućih masnoća u krvi te u ranim fazama liječenja privremen porast razine jetrenih enzima; porast razine šećera u krvi i mokraći; porast razine mokraćne kiseline i kreatin fosfokinaze u krvi; pojačan apetit; omaglicu; nemir; nevoljno drhtanje; neobične pokrete (diskinezije); zatvor; suha usta; osip; slabost; pojačani umor; zadržavanje vode u tijelu koje dovodi do oticanja ruku, zglobova ili stopala; vrućica, bol u zglobovima; te seksualne poremećaje kao što su smanjeni libido u muškaraca i žena ili erektilna disfunkcija u muškaraca.

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba) uključuju preosjetljivosti (npr. oticanje u ustima i grlu, svrbež, osip), dijabetes ili pogoršanje dijabetesa, ponekad povezano s ketoacidozom (ketoni u krvi i mokraći) ili komom, napadaje, obično povezane s napadajima u povijesti bolesti (epilepsija); ukočenost mišića ili grčevi (uključujući pokrete očiju), sindrom nemirnih nogu; problemi s govorom; mucanje; usporen rad srca; osjetljivost na sunčevu svjetlost: krvarenje iz nosa, nadimanje trbuha; slinjenje; gubitak pamćenja ili zaboravljivost; nemogućnost zadržavanja mokraće (inkontinencija); nemogućnost mokrenja; ispadanje kose; izostanak ili smanjenje mjesečnice i promjene na grudima u muškaraca i žena, kao što je abnormalno stvaranje majčinog mlijeka ili abnormalan rast.

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba) uključuju sniženje normalne tjelesne temperature; poremećaj srčanog ritma; naglu neobjašnjivu smrt; upalu gušterače koja uzrokuje jaku bol u trbuhu, vrućicu i mučninu; bolest jetre koja se očituje žutilom kože i bjeloočnica; bolest mišića koja se manifestira neobjašnjivim bolovima; te produljenu i/ili bolnu erekciju.

Vrlo rijetke nuspojave uključuju ozbiljne alergijske reakcije kao što je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). DRESS se u početku ispoljava kao simptomi slični gripi praćeni osipom na licu, a zatim proširenim osipom, visokom temperaturom, povećanim limfnim čvorovima, povećanjem razina jetrenih enzima u analizama krvi i povećanjem jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija).

Tijekom liječenja olanzapinom u starijih bolesnika s demencijom (zaboravljivošću) mogu nastati moždani udar, upala pluća, inkontinencija mokraće, padanje, izraziti umor, vidna priviđanja, povišenje tjelesne temperature, crvenilo kože i teškoće pri hodu. Prijavljeno je i nekoliko smrtnih slučajeva u ovoj specifičnoj skupini bolesnika.

U bolesnika koji boluju od Parkinsonove bolesti, Olanzapine Apotex može pogoršati simptome.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Olanzapine Apotex**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Olanzapine Apotex sadrži**

Djelatna tvar je olanzapin.

- Svaka Olanzapine Apotex 2,5 mg filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg olanzapina.
- Svaka Olanzapine Apotex 5 mg filmom obložena tableta sadrži 5 mg olanzapina.
- Svaka Olanzapine Apotex 7,5 mg filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg olanzapina.
- Svaka Olanzapine Apotex 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg olanzapina.

Drugi sastojci su (jezgra tablete): laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, kukuruzni škrob, magnezijev stearat, (ovojnica tablete) hipromeloza, hidroksipropilceluloza, makrogol 8000, titanijev dioksid (E171).

### **Kako Olanzapine Apotex izgleda i sadržaj pakiranja**

- Olanzapine Apotex tablete od 2,5 mg su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim »APO« na jednoj strani i »OLA« iznad »2,5« na drugoj.
- Olanzapine Apotex tablete od 5 mg su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim »APO« na jednoj strani i »OLA« iznad »5« na drugoj.
- Olanzapine Apotex tablete od 7,5 mg su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim »APO« na jednoj strani i »OLA« iznad »7,5« na drugoj.
- Olanzapine Apotex tablete od 10 mg su okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim »APO« na jednoj strani i »OLA« iznad »10« na drugoj.
  
- Olanzapine Apotex 2,5 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima od 28 tableta.
- Olanzapine Apotex 7,5 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima od 28 i 56 tableta.
- Olanzapine Apotex 5 mg i 10 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima od 28, 56 i 98 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden  
Nizozemska

**Proizvođač**

Generis Farmacêutica, S.A.  
Rua João de Deus, 19  
2700-487 Amadora  
Portugal

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

NV Apotex SA  
Tél/Tel:(32) 475.35.40

**Luxembourg/Luxemburg**

NV Apotex SA  
Tél/Tel:(32) 475.35.40

**България**

Apotex Europe B.V.  
тел. (31) 71. 565.77. 77

**Magyarország**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Česká republika**

Apotex (ČR) s.r.o.  
Tel: (420) 234.705.700

**Malta**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77.77

**Danmark**

Apotex Europe B.V.  
Tlf.: (31) 71. 565.77. 77

**Nederland**

Apotex Nederland B.V.  
Tel: (31) 71. 52.43.100

**Deutschland**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Norge**

Apotex Europe B.V.  
Tlf.: (31) 71. 565.77. 77

**Eesti**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Österreich**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Ελλάδα**

Apotex Europe B.V.  
Τηλ: (31) 71. 565.77. 77

**Polska**

Apotex Polska Sp. z o.o.  
Tel: (48) 22.311.20.00

**España**

Apotex ESPAÑA S.L.  
Tel: (34) 91.486.15.65

**Portugal**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**France**

NV Apotex SA  
Tél: (32) 475.35.40

**România**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Hrvatska**

Apotex Europe B.V..  
Tel: (31) 71. 565.77.77

**Ireland**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77.77

**Slovenija**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Ísland**

Apotex Europe B.V.  
Sími: (31) 71. 565.77. 77

**Italia**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Κύπρος**

Apotex Europe B.V.  
Τηλ: (31) 71. 565.77. 77

**Latvija**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Lietuva**

Apotex Europe B.V.  
Tel. (31) 71. 565.77. 77

**Slovenská republika**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Suomi/Finland**

Apotex Europe B.V.  
Puh/Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Sverige**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**United Kingdom**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77.77

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

**Olanzapine Apotex 5 mg raspadljive tablete za usta**  
**Olanzapine Apotex 10 mg raspadljive tablete za usta**  
**Olanzapine Apotex 15 mg raspadljive tablete za usta**  
**Olanzapine Apotex 20 mg raspadljive tablete za usta**  
olanzapin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Olanzapine Apotex i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Olanzapine Apotex
3. Kako uzimati Olanzapine Apotex
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Olanzapine Apotex
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Olanzapine Apotex i za što se koristi**

Olanzapine Apotex sadrži djelatnu tvar olanzapin. Olanzapine Apotex pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici i koristi se za liječenje sljedećih stanja:

- shizofrenije, bolesti sa simptomima kao što su slušna, vidna ili osjetilna priviđenja stvari koje nisu prisutne, iluzije, neuobičajena sumnjičavost i povučенost. Osobe s tom bolešću mogu se također osjećati depresivno, tjeskobno ili napeto.
- umjerenih do teških epizoda manije, stanja sa simptomima uzbuđenja ili euforije.

Pokazalo se da Olanzapine Apotex sprječava ponavljanje tih simptoma u bolesnika s bipolarnim poremećajem u kojih je epizoda manije reagirala na liječenje olanzapinom.

### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Olanzapine Apotex**

**Nemojte uzimati Olanzapine Apotex**

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na olanzapin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Alergijska reakcija može se prepoznati kao osip, svrbež, otečeno lice, otečene usnice ili nedostatak zraka. Ako Vam se ovo pojavi, obavijestite svog liječnika.
- Ako od ranije imate dijagnosticirane tegobe s očima kao što su određene vrste glaukoma (povišeni očni tlak).

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Olanzapine Apotex.

- Primjena Olanzapine Apotexa u starijih bolesnika s demencijom (zaboravljivošću) se ne preporučuje jer mogu nastati teške nuspojave.
- Lijekovi ove vrste mogu uzrokovati pojavu neuobičajenih pokreta, uglavnom lica ili jezika. Ako Vam se ovo pojavi nakon uzimanja Olanzapine Apotexa, obratite se svom liječniku.

- Vrlo rijetko lijekovi ovog tipa uzrokuju kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića te omamljenosti ili pospanosti. Ako do ovog dođe, odmah se obratite svom liječniku.
- Zapaženo je povećanje tjelesne težine u bolesnika koji uzimaju Olanzapine Apotex. Sa svojim liječnikom redovito kontrolirajte tjelesnu težinu. Po potrebi razmotrite da Vas liječnik uputi nutricionistu ili zatražite pomoć oko planiranja prehrane.
- U bolesnika koji uzimaju Olanzapine Apotex uočena je visoka razina šećera i masnoća u krvi (trigliceridi i kolesterol). Prije početka uzimanja Olanzapine Apotexa te redovito tijekom liječenja, liječnik bi Vam trebao obaviti krvne pretrage kako bi provjerio razinu šećera i određenih masnoća u krvi.
- Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili netko drugi u Vašoj obitelji ranije imali krvne ugruške, jer su lijekovi poput ovih povezani sa stvaranjem krvnih ugrušaka.

Ako bolujete od bilo koje od sljedećih bolesti, obavijestite svog liječnika što je prije moguće:

- moždani udar ili “mali” moždani udar (kratkotrajni simptomi moždanog udara)
- parkinsonova bolest
- tegobe s prostatom
- zatvor crijeva (paralitički ileus)
- bolest jetre ili bubrega
- poremećaji krvi
- srčana bolest
- šećerna bolest
- napadaji
- ako znate da možda imate nedovoljno soli u organizmu kao posljedicu dugotrajnog teškog proljeva i povraćanja ili zbog uzimanja diuretika (tableta za izlučivanje vode iz organizma).

Ako bolujete od zaboravljivosti (demencije), a imali ste moždani udar ili “manji” moždani udar, Vi ili Vaš skrbnik/član obitelji morate o tome obavijestiti liječnika.

Ako ste stariji od 65 godina, liječnik će Vam možda kao rutinsku mjeru opreza redovito kontrolirati krvni tlak.

### **Djeca i adolescenti**

Olanzapine Apotex nije za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Olanzapine Apotex**

Tijekom uzimanja Olanzapine Apotexa, druge lijekove uzimajte samo ako Vam liječnik kaže da to možete. Ako uzimate Olanzapine Apotex u kombinaciji s antidepresivima, lijekovima za tjeskobu ili lijekovima koji Vam pomažu zaspati (trankvilizatori), možete se osjećati omamljeno.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- lijekove protiv Parkinsonove bolesti
- karbamazepin (antiepileptik i stabilizator raspoloženja), fluvoksamin (antidepresiv) ili ciprofloksacin (antibiotik) - možda će biti potrebno promijeniti dozu Olanzapine Apotexa.

### **Olanzapine Apotex s alkoholom**

Nemojte piti alkohol ako uzimate Olanzapine Apotex, jer u kombinaciji s alkoholom može izazvati omamljenost.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne biste smjeli uzimati ovaj lijek dok dojite, jer se male količine Olanzapin Apotexa mogu izlučiti u majčino mlijeko.

Sljedeći simptomi mogu se pojaviti u novorođenčadi majki koje su koristile Olanzapine Apotex u posljednjem tromjesečju (zadnja tri mjeseca trudnoće): drhtanje, ukočenost mišića i/ili slabost, pospanost, uznemirenost, tegobe s disanjem te poteškoće u hranjenju. Ako se u Vašeg djeteta razvije bilo koji od ovih simptoma, možda ćete se trebati obratiti svom liječniku.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Tijekom uzimanja Olanzapine Apotexa postoji rizik da se osjećate omamljeno. Ako se ovo dogodi, nemojte upravljati vozilima niti rukovati bilo kakvim alatima ili strojevima. Obavijestite svog liječnika.

### **3. Kako uzimati Olanzapine Apotex**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam reći koliko tableta Olanzapine Apotexa trebate uzeti i koliko ćete ih dugo nastaviti uzimati. Dnevna doza Olanzapine Apotexa iznosi između 5 mg i 20 mg. Ako Vam se simptomi vrate, posavjetujte se sa svojim liječnikom, ali nemojte prestati uzimati Olanzapine Apotex dok Vam liječnik to ne kaže.

Olanzapine Apotex tablete morate uzimati jednom dnevno pridržavajući se savjeta svog liječnika. Pokušajte uzimati tablete svaki dan u isto vrijeme. Nije važno uzimate li lijek s hranom ili bez nje. Olanzapine Apotex raspadljive tablete za usta uzimaju se kroz usta.

Olanzapine Apotex tablete lako se lome te s njima treba pažljivo rukovati. Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti.

Tabletu također možete staviti u čašu punu vode, soka od naranče ili jabuke, mlijeka ili kave i promiješati. S nekim pićima mješavina može promiješati boju i može postati zamućena. Odmah popijte.

#### **Ako uzmete više Olanzapine Apotexa nego što ste trebali**

Bolesnici koji su uzeli više Olanzapine Apotexa nego što su trebali imali su sljedeće simptome: ubrzan rad srca, uznemirenost/agresivnost, poteškoće s govorom, neuobičajene pokrete (osobito lica ili jezika) i sniženu razinu svijesti. Ostali simptomi mogu biti: akutna smetenost, napadaji (epilepsija), koma, kombinacija vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti, usporavanje disanja, aspiracija, visok krvni tlak ili nizak krvni tlak, poremećaj srčanog ritma. Ako imate bilo koji od navedenih simptoma, odmah se obratite svom liječniku ili bolnici. Pokažite liječniku pakiranje tableta.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Olanzapine Apotex**

Uzmite tablete čim se sjetite. Ne uzimajte dvostruku dozu u jednom danu.

#### **Ako prestanete uzimati Olanzapine Apotex**

Nemojte prestati uzimati tablete samo zato jer se osjećate bolje. Važno je da nastavite uzimati Olanzapine Apotex onoliko dugo koliko Vam je liječnik rekao.

Ako naglo prestanete s uzimanjem Olanzapine Apotexa mogu se pojaviti simptomi poput znojenja, nesаницe, nevoljnog drhtanja, tjeskobe ili mučnine i povraćanja. Liječnik Vam može savjetovati da postupno smanjujete dozu prije prekida liječenja.



U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate:

- neuobičajene pokrete (česta nuspojava koja se može pojaviti u manje od 1 na 10 osoba) uglavnom na licu ili jeziku;
- krvne ugruške u venama (manje česta nuspojava koja se može pojaviti u manje od 1 na 100 osoba), posebno u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati krvnim žilama do pluća uzrokujući bol u prsima i otežano disanje. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah zatražite liječnički savjet;
- kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića te omamljenosti ili pospanosti (učestalost ove nuspojave ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba) uključuju povećanje tjelesne težine; pospanost i povišene razine prolaktina u krvi. U ranim fazama liječenja neki bolesnici mogu osjećati omaglicu ili nesvjesticu (uz usporen rad srca), posebno pri uspravljanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja tijela. Ovo obično prolazi samo po sebi, ali ako ne prođe, javite se liječniku.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba) uključuju promjene razina nekih krvnih stanica, cirkulirajućih masnoća u krvi te u ranim fazama liječenja privremen porast razine jetrenih enzima; porast razine šećera u krvi i mokraći; porast razine mokraćne kiseline i kreatin fosfokinaze u krvi; pojačan apetit; omaglicu; nemir; nevoljno drhtanje; neobične pokrete (diskinezije); zatvor; suha usta; osip; slabost; pojačani umor; zadržavanje vode u tijelu koje dovodi do oticanja ruku, zglobova ili stopala; vrućica, bol u zglobovima; te seksualne poremećaje kao što su smanjeni libido u muškaraca i žena ili erektilna disfunkcija u muškaraca.

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba) uključuju preosjetljivosti (npr. oticanje u ustima i grlu, svrbež, osip), dijabetes ili pogoršanje dijabetesa, ponekad povezano s ketoacidozom (ketoni u krvi i mokraći) ili komom, napadaje, obično povezane s napadajima u povijesti bolesti (epilepsija); ukočenost mišića ili grčevi (uključujući pokrete očiju), sindrom nemirnih nogu; problemi s govorom; mucanje; usporen rad srca; osjetljivost na sunčevu svjetlost: krvarenje iz nosa, nadimanje trbuha; slinjenje; gubitak pamćenja ili zaboravljivost; nemogućnost zadržavanja mokraće (inkontinencija); nemogućnost mokrenja; ispadanje kose; izostanak ili smanjenje mjesečnice i promjene na grudima u muškaraca i žena, kao što je abnormalno stvaranje majčinog mlijeka ili abnormalan rast.

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba) uključuju sniženje normalne tjelesne temperature; poremećaj srčanog ritma; naglu neobjašnjivu smrt; upalu gušterače koja uzrokuje jaku bol u truhu, vrućicu i mučninu; bolest jetre koja se očituje žutilom kože i bjeloočnica; bolest mišića koja se manifestira neobjašnjivim bolovima; te produljenu i/ili bolnu erekciju.

Vrlo rijetke nuspojave uključuju ozbiljne alergijske reakcije kao što je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). DRESS se u početku ispoljava kao simptomi slični gripi praćeni osipom na licu, a zatim proširenim osipom, visokom temperaturom, povećanim limfnim čvorovima, povećanjem razina jetrenih enzima u analizama krvi i povećanjem jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija).

Tijekom liječenja olanzapinom u starijih bolesnika s demencijom (zaboravljivošću) mogu nastati moždani udar, upala pluća, inkontinencija mokraće, padanje, izraziti umor, vidna priviđanja, povišenje tjelesne temperature, crvenilo kože i teškoće pri hodu. Prijavljeno je i nekoliko smrtnih slučajeva u ovoj specifičnoj skupini bolesnika.

U bolesnika koji boluju od Parkinsonove bolesti, Olanzapine Apotex može pogoršati simptome.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Olanzapine Apotex**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Olanzapine Apotex sadrži**

Djelatna tvar je olanzapin.

- Svaka Olanzapine Apotex 5 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg olanzapina.
- Svaka Olanzapine Apotex 10 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg olanzapina.
- Svaka Olanzapine Apotex 15 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 15 mg olanzapina.
- Svaka Olanzapine Apotex 20 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 20 mg olanzapina.

Drugi sastojci su: manitol (E421), mikrokristalična celuloza, karmelozakalcij, sukraloza, magnezijev stearat i koloidni bezvodni silicijev dioksid.

### **Kako Olanzapine Apotex izgleda i sadržaj pakiranja**

Raspadljiva tableta za usta tehnički je naziv za tabletu koja se otapa izravno u ustima, tako da se može lako progutati.

- Olanzapine Apotex 5 mg raspadljive tablete za usta su žute, okrugle, plosnate sa radijalnim rubom i utisnutim »APO« na jednoj strani i »OL« iznad »5« na drugoj strani.
- Olanzapine Apotex 10 mg raspadljive tablete za usta su žute, okrugle, plosnate sa radijalnim rubom i utisnutim »APO« na jednoj strani i »OL« iznad »10« na drugoj strani.
- Olanzapine Apotex 15 mg raspadljive tablete za usta su žute, okrugle, plosnate sa radijalnim rubom i utisnutim »APO« na jednoj strani i »OL« iznad »15« na drugoj strani.
- Olanzapine Apotex 20 mg raspadljive tablete za usta su žute, okrugle, plosnate sa radijalnim rubom i utisnutim »APO« na jednoj strani i »OL« iznad »20« na drugoj strani.
- Olanzapine Apotex raspadljive tablete za usta od 5 mg i 10 mg dostupne su u blister pakiranjima od 28, 56 i 98 tableta.
- Olanzapine Apotex raspadljive tablete za usta od 20 mg dostupne su u blister pakiranjima od 28 i 56 tableta.
- Olanzapine Apotex raspadljive tablete za usta od 15 mg dostupne su u blister pakiranjima od 28 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

**Proizvođač**

APL Swift Services (Malta) Ltd.  
HF26 Hal Far Industrial Estate,  
Hal Far, Birzebbugia,  
BBG 3000, Malta.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

NV Apotex SA  
Tél/Tel:(32) 475.35.40

**България**

Apotex Europe B.V.  
тел. (31) 71. 565.77. 77

**Česká republika**

Apotex (CR) s.r.o.  
Tel: (420) 234.705.700

**Danmark**

Apotex Europe B.V.  
Tlf.: (31) 71. 565.77. 77

**Deutschland**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Eesti**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Ελλάδα**

Apotex Europe B.V.  
Τηλ: (31) 71. 565.77. 77

**España**

Aurovitas Spain, S.A.U.  
Tel: (34) 91.630.86.45

**France**

NV Apotex SA  
Tél: (32) 475.35.40

**Hrvatska**

Apotex Europe B.V..  
Tel: (31) 71. 565.77.77

**Ireland**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77.77

**Ísland**

Apotex Europe B.V.  
Sími: (31) 71. 565.77. 77

**Luxembourg/Luxemburg**

NV Apotex SA  
Tél/Tel:(32) 475.35.40

**Magyarország**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Malta**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77.77

**Nederland**

Apotex Nederland B.V.  
Tel: (31) 71. 52.43.100

**Norge**

Apotex Europe B.V.  
Tlf.: (31) 71. 565.77. 77

**Österreich**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Polska**

Apotex Polska Sp. z o.o.  
Tel: (48) 22.311.20.00

**Portugal**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**România**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Slovenija**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Slovenská republika**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Italia**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Κύπρος**

Apotex Europe B.V.  
Τηλ: (31) 71. 565.77. 77

**Latvija**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Lietuva**

Apotex Europe B.V.  
Tel. (31) 71. 565.77. 77

**Suomi/Finland**

Apotex Europe B.V.  
Puh/Tel: (31) 71. 565.77. 77

**Sverige**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77. 77

**United Kingdom**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 71. 565.77.77

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.