

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Olazax Disperzi 5 mg raspadljive tablete za usta

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

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 0,23 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Raspadljiva tableta za usta

Žute, okrugle, plosnate raspadljive tablete za usta kosih rubova, s utisnutom oznakom 'B' na jednoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

Olanzapin je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom nastavka kontinuirane 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 podesiti na temelju kliničke slike 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 treba općenito nastupiti u intervalima ne kraćim od 24 sata. Olanzapin se

može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. U slučaju prestanka liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Olanzapin disperzi raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje se brzo rastapa u slini te se može lako progutati. Otežano je vađenje intaktne raspadljive tablete iz usta. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba je uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Alternativno se može rastopiti u čaši punoj vode ili nekom drugom prikladnom napitku (soku od naranče, soku od jabuke, mlijeku ili kavi) netom prije primjene.

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

Kada je potrebno povećavati dozu u koracima od 2,5 mg, treba primjenjivati Olanzapine Glenmark 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 na adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima na 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 smrtnosti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5% naspram 1,5%). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni 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 smrtnosti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima prijavljeni 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 liječeni olanzapinom i bolesnici 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 uključivati 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 su često 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 lijek Olazax Disperzi, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, 4, 8 i 12 tjedana nakon 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 lijek Olazax Disperzi, 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 bolešću 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, ALT i 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 depresijom/toksičnošću koštane srži uzrokovane lijekovima u anamnezi, 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 srčanim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, oprez je potreban 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, oprez je potreban kod njegove primjene u kombinaciji s drugim centralno djelujućim lijekovima i alkoholom. S obzirom da olanzapin *in vitro* pokazuje antagonizam s dopaminom, on može imati antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Prijavljeno 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 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 povezan s olanzapinom 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 u bolesnika 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).

### Fenilalanin

Olanzapin Glenmark Europe raspadljiva tableta za usta sadrži aspartam, koji je izvor fenilalanina. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije.

## **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 povećavaju 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 ostanu trudne 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 ekstrapiramidne 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 padajućem nizu prema ozbiljnosti. 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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (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 suhoću usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekreција slin <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				

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 akatazija <sup>6</sup> parkinsonizam <sup>6</sup> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	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>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	osip	reakcija fotoosjetljivosti alopecija		reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (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>				

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 akatazija <sup>6</sup> parkinsonizam <sup>6</sup> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
				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>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	astenija umor edem pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
povišene razine prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	povišena alkalna fosfataza <sup>10</sup> visoka kreatin fosfokinaza <sup>11</sup> visoka gama glutamiltransferaza <sup>10</sup>  visoka razina mokraćne kisline <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

≥ 7% od početne tjelesne težine bilo je vrlo često (22,2%), povećanje ≥ 15% bilo je često (4,2%), a ≥ 25% bilo je manje često (0,8%). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine ≥ 7%, ≥ 15% i ≥ 25% od početne bilo je vrlo često (64,4%, 31,7%, odnosno 12,3%).

<sup>2</sup> Prosječni porast vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bio je veći 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 (≥ 6,2 mmol/l). Promjene ukupnog kolesterola natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 5,17-< 6,2 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 (≥ 7 mmol/l). Promjene u vrijednosti glukoze natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 5,56-< 7 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 (≥ 2,26 mmol/l). Promjene u vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 1,69-< 2,26 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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, nesanica, 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 vrijednošću prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila općenito blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

<sup>9</sup> Nuspojave je identificirana 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> Nuspojave je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Nuspojave je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena 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 nuspojave u odnosu na placebo (vidjeti i dio 4.4).

Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su neuobičajen hod i padanje. Često su uočeni upala pluća, 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 je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija i češće nego s placebom.

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 tjedana) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. 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> , povećan 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> smanjenje ukupnog bilirubina, povećan 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 vrijednosti 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 (≥ 5,17 mmol/l). Vrlo česte su bile promjene ukupnih razina kolesterola natašte od graničnih početnih vrijednosti (≥ 4,39-< 5,17 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 radnika 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 ekstrapiramidne 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 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 (tj. 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: N05AH03.

#### Farmakodinamički učinci

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

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ( $K_i < 100$  nM) serotonina 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<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>; α<sub>1</sub> adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5HT<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) puteve 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), jedna peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5HT<sub>2A</sub> nego dopaminskog 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 klopazipin.

#### 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 (srednja početna 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) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja u shizofreniji (6 tjedana) i maniji povezanim s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatilo je manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi koja je započinjala 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. Veličine promjena 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 iz kontroliranih ispitivanja o

održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti (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  $\alpha_1$ -kiselni-glikoprotein.

### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putevima. 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 te u ispitivanjima na životinjama oba pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

### Eliminacija

Prosječno poluvrijeme 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 prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produljeno (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 posebnim profilom nuspojava.

U žena je prosječno poluvrijeme eliminacije nešto duže u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je u bolesnica (n=467) pokazao profil sigurnosti usporediv s onim u bolesnika (n=869).

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) nije bilo značajne razlike u odnosu na zdrave ispitanike u prosječnom poluvremenu 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

Prosječno poluvrijeme eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bilo je duže 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, veličina utjecaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malena 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 za 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 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 (E 421)  
celuloza, mikrokristalična  
aspartam (E 951)  
krospovidon  
magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci

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

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28 & 56 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Češka Republika

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/592/001  
EU/1/09/592/006

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

Datum prvog odobrenja: 10.12.2009.  
Datum posljednje obnove: 06.08.2014.

## **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 GOTOVOG LIJEKA

Olazax Disperzi 10 mg raspadljive tablete za usta

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 0,46 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta

Žute, okrugle, plosnate tablete kosih rubova, s utisnutom oznakom 'OL' na jednoj i 'D' 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 kontinuirane 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 podesiti na temelju kliničke slike 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 treba općenito nastupiti u intervalima ne kraćim od 24 sata. Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. U slučaju prestanka liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Olazax Disperzi raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje se brzo rastapa u slini te se može lako progutati. Otežano je vađenje intaktne raspadljive tablete iz usta. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba je uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Alternativno se može rastopiti u čaši punoj vode ili nekom drugom prikladnom napitku (soku od naranče, soku od jabuke, mlijeku ili kavi) netom prije primjene.

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

Kada je potrebno povećavati dozu u koracima od 2,5 mg, treba primjenjivati Olanzapine Glenmark 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 na adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima na 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 smrtnosti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5% naspram 1,5%). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni 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 smrtnosti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima prijavljeni 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 liječeni olanzapinom i bolesnici 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 uključivati 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 su često 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 lijek Olazax Disperzi, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, 4, 8 i 12 tjedana nakon 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 lijek Olazax Disperzi, 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 bolešću 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, ALT i 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 depresijom/toksičnošću koštane srži uzrokovane lijekovima u anamnezi, 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 srčanim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, oprez je potreban 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, oprez je potreban kod njegove primjene u kombinaciji s drugim centralno djelujućim lijekovima i alkoholom. S obzirom da olanzapin *in vitro* pokazuje antagonizam s dopaminom, on može imati antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

#### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Prijavljeno 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 tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženosti 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 povezan s olanzapinom 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 u bolesnika 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).

### Fenilalanin

Olanzapin Glenmark Europe raspadljiva tableta za usta sadrži aspartam, koji je izvor fenilalanina. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije.

## **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 glavnu 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 povećavaju 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 ostanu trudne 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 ekstrapiramidne 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 spontanijh prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. 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 akatazija <sup>6</sup> parkinsonizam <sup>6</sup> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (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 suhoću usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekreција slin <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	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>				

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 akatazija <sup>6</sup> parkinsonizam <sup>6</sup> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	osip	reakcija fotoosjetljivosti alopēcija		reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (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>				

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 akatazija <sup>6</sup> parkinsonizam <sup>6</sup> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
				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>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	astenija umor edem pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
povišene razine prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	povišena alkalna fosfataza <sup>10</sup> visoka kreatin fosfokinaza <sup>11</sup> visoka gama glutamiltransferaza <sup>10</sup>  visoka razina mokraćne kisline <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

≥ 7% od početne tjelesne težine bilo je vrlo često (22,2%), povećanje ≥ 15% bilo je često (4,2%), a ≥ 25% bilo je manje često (0,8%). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine ≥ 7%, ≥ 15% i ≥ 25% od početne bilo je vrlo često (64,4%, 31,7%, odnosno 12,3%).

<sup>2</sup> Prosječni porast vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bio je veći 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 (≥ 6,2 mmol/l). Promjene ukupnog kolesterola natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 5,17-< 6,2 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 (≥ 7 mmol/l). Promjene u vrijednosti glukoze natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 5,56-< 7 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 (≥ 2,26 mmol/l). Promjene u vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 1,69 -< 2,26 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 vrijednošću prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila općenito blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

<sup>9</sup> Nuspojave je identificirana 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> Nuspojave je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Nuspojave je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena 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 nuspojave u odnosu na placebo (vidjeti i dio 4.4).

Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su neuobičajen hod i padanje. Često su uočeni upala pluća, 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 je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija i češće nego s placebom.

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 tjedana) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

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

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

<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 vrijednosti 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 (≥ 5,17 mmol/l). Vrlo česte su bile promjene ukupnih razina kolesterola natašte od graničnih početnih vrijednosti (≥ 4,39-< 5,17 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 radnika 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 ekstrapiramidne 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 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 (tj. 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: N05AH03.

#### Farmakodinamički učinci

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

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore (Ki < 100 nM) serotonina 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<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>; α<sub>1</sub> adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5HT<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) puteve 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), jedna peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5HT<sub>2A</sub> nego dopaminskog 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 klopazipin.

#### 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 (srednja početna 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) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja u shizofreniji (6 tjedana) i maniji povezanim s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatilo je manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi koja je započinjala 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. Veličine promjena 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 iz kontroliranih ispitivanja o

održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti (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 bioraspodjeljivost 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 putevima. 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 te u ispitivanjima na životinjama oba pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

### Eliminacija

Prosječno poluvrijeme 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 prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produljeno (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 posebnim profilom nuspojava.

U žena je prosječno poluvrijeme eliminacije nešto duže u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je u bolesnica (n=467) pokazao profil sigurnosti usporediv s onim u bolesnika (n=869).

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) nije bilo značajne razlike u odnosu na zdrave ispitanike u prosječnom poluvremenu 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

Prosječno poluvrijeme eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bilo je duže 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, veličina utjecaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malena 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 za 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 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 E 421  
celuloza, mikrokristalična  
aspartam E 951  
krospovidon  
magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci.

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

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28 & 56 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Češka Republika

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/592/003  
EU/1/09/592/008

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

Datum prvog odobrenja: 10.12.2009.  
Datum posljednje obnove: 06.08.2014.

## **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 GOTOVOG LIJEKA

Olazax Disperzi 15 mg raspadljive tablete za usta

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 15 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 0,69 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta

Žute, okrugle, plosnate raspadljive tablete za usta kosih rubova, s utisnutom oznakom 'OL' na jednoj i 'E' 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 kontinuirane 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 podesiti na temelju kliničke slike 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 treba općenito nastupiti u intervalima ne kraćim od 24 sata. Olanzapin se

može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. U slučaju prestanka liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Olanzapin disperzi raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje se brzo rastapa u slini te se može lako progutati. Otežano je vađenje intaktne raspadljive tablete iz usta. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba je uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Alternativno se može rastopiti u čaši punoj vode ili nekom drugom prikladnom napitku (soku od naranče, soku od jabuke, mlijeku ili kavi) netom prije primjene.

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

Kada je potrebno povećavati dozu u koracima od 2,5 mg, treba primjenjivati Olanzapine Glenmark 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 na adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima na 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 smrtnosti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5% naspram 1,5%). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni 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 smrtnosti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima prijavljeni 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 liječeni olanzapinom i bolesnici 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 uključivati 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 su često 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 lijek Olazax Disperzi, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, 4, 8 i 12 tjedana nakon 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 lijek Olazax Disperzi, 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 bolešću 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, ALT i 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 depresijom/toksičnošću koštane srži uzrokovane lijekovima u anamnezi, 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 srčanim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, oprez je potreban 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, oprez je potreban kod njegove primjene u kombinaciji s drugim centralno djelujućim lijekovima i alkoholom. S obzirom da olanzapin *in vitro* pokazuje antagonizam s dopaminom, on može imati antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Prijavljeno 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 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 povezan s olanzapinom 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 u bolesnika 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).

### Fenilalanin

Olanzapin Glenmark Europe raspadljiva tableta za usta sadrži aspartam, koji je izvor fenilalanina. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije.

## **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 povećavaju 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 ostanu trudne 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 ekstrapiramidne 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, 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 padajućem nizu prema ozbiljnosti. 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 akatazija <sup>6</sup> parkinsonizam <sup>6</sup> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>				
		epistaksa <sup>9</sup>		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suhoću usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekreција slin <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	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>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	osip	reakcija fotoosjetljivosti alopecija		reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (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>				

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 akatazija <sup>6</sup> parkinsonizam <sup>6</sup> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
				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>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	astenija umor edem pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
povišene razine prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	povišena alkalna fosfataza <sup>10</sup> visoka kreatin fosfokinaza <sup>11</sup> visoka gama glutamiltransferaza <sup>10</sup>  visoka razina mokraćne kisline <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

≥ 7% od početne tjelesne težine bilo je vrlo često (22,2%), povećanje ≥ 15% bilo je često (4,2%), a ≥ 25% bilo je manje često (0,8%). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine ≥ 7%, ≥ 15% i ≥ 25% od početne bilo je vrlo često (64,4%, 31,7%, odnosno 12,3%).

<sup>2</sup> Prosječni porast vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bio je veći 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 (≥ 6,2 mmol/l). Promjene ukupnog kolesterola natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 5,17-< 6,2 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 (≥ 7 mmol/l). Promjene u vrijednosti glukoze natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 5,56-< 7 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 (≥ 2,26 mmol/l). Promjene u vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 1,69-< 2,26 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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, nesanica, 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 vrijednošću prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila općenito blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

<sup>9</sup> Nuspojava je identificirana 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> Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena 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 i dio 4.4).

Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su neuobičajen hod i padanje. Često su uočeni upala pluća, 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 je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija i češće nego s placebom.

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 tjedana) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. 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> , povećan 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> smanjenje ukupnog bilirubina, povećan 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 vrijednosti 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 (≥ 5,17 mmol/l). Vrlo česte su bile promjene ukupnih razina kolesterola natašte od graničnih početnih vrijednosti (≥ 4,39-< 5,17 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 radnika 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 ekstrapiramidne 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 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 (tj. 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: N05AH03.

#### Farmakodinamički učinci

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

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore (Ki < 100 nM) serotonina 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<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>; α<sub>1</sub> adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5HT<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) puteve 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), jedna peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5HT<sub>2A</sub> nego dopaminskog 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 klopazin.

#### 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 (srednja početna 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) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja u shizofreniji (6 tjedana) i maniji povezanima s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatilo je manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi koja je započinjala 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. Veličine promjena 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 iz kontroliranih ispitivanja o

održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti (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  $\alpha_1$ -kiselni-glikoprotein.

### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putevima. 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 te u ispitivanjima na životinjama oba pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

### Eliminacija

Prosječno poluvrijeme 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 prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produljeno (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 posebnim profilom nuspojava.

U žena je prosječno poluvrijeme eliminacije nešto duže u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je u bolesnica (n=467) pokazao profil sigurnosti usporediv s onim u bolesnika (n=869).

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) nije bilo značajne razlike u odnosu na zdrave ispitanike u prosječnom poluvremenu 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

Prosječno poluvrijeme eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bilo je duže 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, veličina utjecaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malena 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 za 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 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 E 421  
celuloza, mikrokristalična  
aspartam E 951  
krospovidon  
magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci.

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

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28 & 56 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Češka Republika

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/592/004  
EU/1/09/592/009

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

Datum prvog odobrenja: 10.12.2009.  
Datum posljednje obnove: 06.08.2014.

## **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 GOTOVOG LIJEKA

Olazax Disperzi 20 mg raspadljive tablete za usta

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 20 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 0,92 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Žute, okrugle, plosnate raspadljive tablete za usta kosih rubova, s utisnutom oznakom 'OL' na jednoj i 'F' 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 kontinuirane 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 podesiti na temelju kliničke slike 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 treba općenito nastupiti u intervalima ne kraćim od 24 sata. Olanzapin se

može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. U slučaju prestanka liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Olanzapin disperzi raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje se brzo rastapa u slini te se može lako progutati. Otežano je vađenje intaktne raspadljive tablete iz usta. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba je uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Alternativno se može rastopiti u čaši punoj vode ili nekom drugom prikladnom napitku (soku od naranče, soku od jabuke, mlijeku ili kavi) netom prije primjene.

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

Kada je potrebno povećavati dozu u koracima od 2,5 mg, treba primjenjivati Olanzapine Glenmark 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 na adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima na 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 smrtnosti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5% naspram 1,5%). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni 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 smrtnosti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima prijavljeni 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 liječeni olanzapinom i bolesnici 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 uključivati 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 su često 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 lijek Olazax Disperzi, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, 4, 8 i 12 tjedana nakon 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 lijek Olazax Disperzi, 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 bolešću 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, ALT i 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 depresijom/toksičnošću koštane srži uzrokovane lijekovima u anamnezi, 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 srčanim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, oprez je potreban 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, oprez je potreban kod njegove primjene u kombinaciji s drugim centralno djelujućim lijekovima i alkoholom. S obzirom da olanzapin *in vitro* pokazuje antagonizam s dopaminom, on može imati antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

### Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Prijavljeno 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 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 povezan s olanzapinom 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 u bolesnika 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).

### Fenilalanin

Olanzapin Glenmark Europe raspadljiva tableta za usta sadrži aspartam, koji je izvor fenilalanina. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije.

## **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 povećavaju 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 ostanu trudne 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 ekstrapiramidne 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 padajućem nizu prema ozbiljnosti. 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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (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 suhoću usta	distenzija abdomena <sup>9</sup> hipersekreција slin <sup>11</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	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>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	osip	reakcija fotoosjetljivosti alopecija		reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (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>				

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 akinezija <sup>6</sup> parkinsonizam <sup>6</sup> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
				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>				

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 akatazija <sup>6</sup> parkinsonizam <sup>6</sup> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
	astenija umor edem pireksija <sup>10</sup>			
<b>Pretrage</b>				

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> diskinezija <sup>6</sup>	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni 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 hipotenzija <sup>10</sup>		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
povišene razine prolaktina u plazmi <sup>8</sup>	povišena alkalna fosfataza <sup>10</sup> visoka kreatin fosfokinaza <sup>11</sup> visoka gama glutamiltransferaza <sup>10</sup>  visoka razina mokraćne kisline <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

≥ 7% od početne tjelesne težine bilo je vrlo često (22,2%), povećanje ≥ 15% bilo je često (4,2%), a ≥ 25% bilo je manje često (0,8%). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine ≥ 7%, ≥ 15% i ≥ 25% od početne bilo je vrlo često (64,4%, 31,7%, odnosno 12,3%).

<sup>2</sup> Prosječni porast vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bio je veći 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 (≥ 6,2 mmol/l). Promjene ukupnog kolesterola natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 5,17-< 6,2 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 (≥ 7 mmol/l). Promjene u vrijednosti glukoze natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 5,56-< 7 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 (≥ 2,26 mmol/l). Promjene u vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 1,69-< 2,26 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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, nesanica, 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 vrijednošću prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila općenito blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

<sup>9</sup> Nuspojava je identificirana 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> Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup> Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena 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 i dio 4.4).

Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su neuobičajen hod i padanje. Često su uočeni upala pluća, 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 je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija i češće nego s placebom.

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 tjedana) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. 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> , povećan 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> smanjenje ukupnog bilirubina, povećan 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 vrijednosti 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 (≥ 5,17 mmol/l). Vrlo česte su bile promjene ukupnih razina kolesterola natašte od graničnih početnih vrijednosti (≥ 4,39-< 5,17 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 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 radnika 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 ekstrapiramidne 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 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 (tj. 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: N05AH03.

#### Farmakodinamički učinci

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

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ( $K_i < 100$  nM) serotonina 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<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>; α<sub>1</sub> adrenergičke; i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5HT<sub>2</sub> nego za dopaminske D<sub>2</sub> receptore te veće djelovanje na 5HT<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) puteve 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), jedna peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5HT<sub>2A</sub> nego dopaminskog 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 (srednja početna 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) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja u shizofreniji (6 tjedana) i maniji povezanima s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatilo je manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi koja je započinjala 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. Veličine promjena 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 iz kontroliranih ispitivanja o

održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti (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 bioraspodjeljivost 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  $\alpha_1$ -kiselj-glikoprotein.

### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putevima. 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 te u ispitivanjima na životinjama oba pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

### Eliminacija

Prosječno poluvrijeme 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 prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produljeno (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 posebnim profilom nuspojava.

U žena je prosječno poluvrijeme eliminacije nešto duže u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je u bolesnica (n=467) pokazao profil sigurnosti usporediv s onim u bolesnika (n=869).

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) nije bilo značajne razlike u odnosu na zdrave ispitanike u prosječnom poluvremenu 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

Prosječno poluvrijeme eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bilo je duže 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, veličina utjecaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malena 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 za 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 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 E 421  
celuloza, mikrokristalična  
aspartam E 951  
krospovidon  
magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci.

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

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij blisteri u kutijama s 28 & 56 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Češka Republika

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/592/005  
EU/1/09/592/010

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

Datum prvog odobrenja: 10.12.2009.  
Datum posljednje obnove: 06.08.2014.

## **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. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o  
Fibíchova 143, 566 17  
Vysoké Mýto  
Češka Republika

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olazax Disperzi 5 mg raspadljive tablete za usta

olanzapin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 5 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži aspartam. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljiva tableta za usta  
28 raspadljivih tableta za usta  
56 raspadljivih tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Tabletu treba otopiti u ustima ili nekom napitku. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**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**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**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 GOTOVOG LIJEKA U  
PROMET**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Češka Republika

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/592/001  
EU/1/09/592/006

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olazax Disperzi 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 BLISTER ILI STRIP**

**ALUMINIJSKI BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olazax Disperzi 5 mg raspadljive tablete za usta

olanzapin

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olazax Disperzi 10 mg raspadljive tablete za usta

olanzapin

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 10 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži aspartam. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljiva tableta za usta  
28 raspadljivih tableta za usta  
56 raspadljivih tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Tabletu treba otopiti u ustima ili nekom napitku. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**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**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Češka Republika

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/592/003  
EU/1/09/592/008

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olax Disperzi 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 BLISTER ILI STRIP**

**ALUMINIJSKI BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olazax Disperzi 10 mg raspadljive tablete za usta

olanzapin

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Olazax Disperzi 15 mg raspadljive tablete za usta

olanzapin

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 15 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži aspartam. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljiva tableta za usta  
28 raspadljivih tableta za usta  
56 raspadljivih tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Tabletu treba otopiti u ustima ili nekom napitku. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**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**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**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**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Češka Republika

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/592/004  
EU/1/09/592/009

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olazax Disperzi 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 BLISTER ILI STRIP**

**ALUMINIJSKI BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olazax Disperzi 15 mg raspadljive tablete za usta

olanzapin

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olazax Disperzi 20 mg raspadljive tablete za usta

olanzapin

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 20 mg olanzapina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži aspartam. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljiva tableta za usta  
28 raspadljivih tableta za usta  
56 raspadljivih tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Tabletu treba otopiti u ustima ili nekom napitku. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**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**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**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 GOTOVOG LIJEKA U  
PROMET**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Češka Republika

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/592/005  
EU/1/09/592/010

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Olazax Disperzi 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 BLISTER ILI STRIP**

**ALUMINIJSKI BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Olazax Disperzi 20 mg raspadljive tablete za usta  
olanzapin

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Olazax Disperzi 5 mg raspadljive tablete za usta  
Olazax Disperzi 10 mg raspadljive tablete za usta  
Olazax Disperzi 15 mg raspadljive tablete za usta  
Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Olazax Disperzi
3. Kako uzimati Olazax Disperzi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Olazax Disperzi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

## 1. Što je Olanzapin Glenmark Europe i za što se koristi

Olanzapin Glenmark Europe sadrži djelatnu tvar olanzapin. Olanzapin Glenmark Europe pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici.

Olanzapin Glenmark Europe 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 povučenost. 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 Olanzapin Glenmark Europe 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 Olazax Disperzi

### Nemojte uzimati Olazax Disperzi

- 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 Olazax Disperzi.

- Primjena lijeka Olazax Disperzi 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 lijeka Olazax Disperzi, 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 Olazax Disperzi. 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 Olazax Disperzi uočena je visoka razina šećera i masnoća u krvi (trigliceridi i kolesterol). Prije početka uzimanja lijeka Olazax Disperzi 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**

Olazax Disperzi nije za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Olazax Disperzi**

Dok uzimate Olazax Disperzi, druge lijekove uzimajte samo ako Vam liječnik kaže da to možete. Ako uzimate Olazax Disperzi u kombinaciji s antidepresivima, lijekovima za tjeskobu ili lijekovima koji Vam pomažu zaspati (trankvilizeri), možete se osjećati omamljeno.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste 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 lijeka Olazax Disperzi.

### **Olazax Disperzi s alkoholom**

Nemojte piti alkohol ako uzimate Olazax Disperzi 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 lijeka Olazax Disperzi mogu izlučiti u majčino mlijeko.

Sljedeći simptomi mogu se pojaviti u novorođenčadi majki koje su koristile Olazax Disperzi 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**

Kad uzimate Olazax Disperzi postoji rizik da se osjećate omamljeno. Ako se ovo dogodi, nemojte upravljati vozilima niti rukovati bilo kakvim alatima ili strojevima. Obavijestite svog liječnika.

### **Olanzapin Glenmark Europe sadrži aspartam**

Olanzapin Glenmark Europe sadrži izvor fenilalanina. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije.

## **3. Kako uzimati Olanzapin Glenmark Europe**

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 Olanzapin Glenmark Europe raspadljivih tableta za usta trebate uzeti i koliko ćete ih dugo uzimati. Dnevna doza lijeka Olanzapin Glenmark Europe iznosi između 5 mg i 20 mg. Ako Vam se simptomi vrate, posavjetujte se sa svojim liječnikom, ali nemojte prestati uzimati Olanzapin Glenmark Europe dok Vam liječnik to ne kaže.

Olanzapin Glenmark Europe raspadljive tablete za usta 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. Olanzapin Glenmark Europe raspadljive tablete za usta uzimaju se kroz usta. Stavite tabletu u usta. Rastopit će se izravno u ustima te se može lako progutati.

Tabletu također možete staviti u čašu punu vode ili drugog prikladnog napitka (sok od naranče, sok od jabuke, mlijeko ili kava) i promiješati. Odmah popijte.

### **Ako uzmete više Olanzapin Glenmark Europe tableta nego što ste trebali**

Bolesnici koji su uzeli više lijeka Olanzapin Glenmark Europe nego što su trebali imaju sljedeće simptome: ubrzani 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 gornjih simptoma, odmah se obratite svom liječniku ili bolnici. Pokažite liječniku pakiranje tableta.

### **Ako ste zaboravili uzeti Olanzapin Glenmark Europe**

Uzmite tablete čim se sjetite. Ne uzimajte dvostruku dozu u jednom danu.

### **Ako prestanete uzimati Olanzapin Glenmark Europe**

Nemojte prestati uzimati tablete samo zato jer se osjećate bolje. Važno je da nastavite uzimati Olanzapin Glenmark Europe onoliko dugo koliko Vam je liječnik rekao.

Ako naglo prestanete uzimati Olanzapin Glenmark Europe 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 najviše 1 na 10 osoba) uglavnom na licu ili jeziku;
- krvne ugruške u venama (manje česta nuspojava koja se može pojaviti u najviše 1 na 100 osoba), posebno u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo nogu), 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 najviše 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 najviše 1 na 10 osoba) uključuju promjene razina nekih krvnih stanica, cirkulirajućih masti u krvi te, u ranim fazama liječenja, privremena povećanja razine jetrenih enzima; povišene razine šećera u krvi i mokraći; povećanje razine mokraćne kiseline i kreatin fosfokinaze u krvi; pojačan apetit; omaglicu; nemir; nevoljno drhtanje; neuobičajene pokrete (diskinezije); zatvor; suha usta; osip; slabost; pojačan umor; zadržavanje vode u tijelu koje dovodi do oticanja ruku, zglobova ili stopala; vrućicu; 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 najviše 1 na 100 osoba) uključuju preosjetljivost (npr. oticanje u ustima i grlu, svrbež; osip); šećernu bolest ili pogoršanje šećerne bolesti, ponekad povezano s ketoacidozom (ketonima u krvi i mokraći) ili komom; napadaje, obično povezane s napadajima u povijesti bolesti (epilepsija); mišićnu ukočenost ili grč (uključujući pokrete očiju); sindrom nemirnih nogu; poteškoće s govorom; mucanje; usporen rad srca; osjetljivost na sunčevu svjetlost; krvarenje iz nosa; nadimanje trbuha; slinjenje; gubitak pamćenja ili zaboravljenost; nemogućnost zadržavanja mokraće (inkontinencija); nemogućnost mokrenja; ispadanje kose; izostanak ili smanjenje mjesečnice i promjene na grudima u muškaraca i žena, kao što je poremećaj stvaranja majčinog mlijeka ili abnormalan rast.

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 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 poput reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). DRESS najprije nastupa u obliku simptoma nalik gripi praćenih osipom na licu, a zatim se javljaju proširen osip, visoka tjelesna temperatura, povećani limfni čvorovi, povišene vrijednosti jetrenih enzima vidljive u nalazima krvnih pretraga te povišene vrijednosti 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, Olazax Disperzi može pogoršati simptome.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To 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 OLAZAX DISPERSI**

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.

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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 Olazax Disperzi sadrži**

- Djelatna tvar je olanzapin
- Svaka tableta sadrži 5 mg, 10 mg, 15 mg ili 20 mg olanzapina
  
- Drugi sastojci su manitol (E 421), mikrokristalična celuloza, aspartam (E 951), krospovidon, magnezijev stearat

### **Kako Olazax Disperzi izgleda i sadržaj pakiranja**

Olazax Disperzi 5 mg su žute, okrugle, plosnate raspadljive tablete za usta kosih rubova, s utisnutom oznakom 'B' na jednoj strani.

Olazax Disperzi 10 mg:

Žute, okrugle, plosnate raspadljive tablete za usta kosih rubova, s utisnutom oznakom 'OL' na jednoj i 'D' na drugoj strani.

Olazax Disperzi 15 mg:

Žute, okrugle, plosnate raspadljive tablete za usta kosih rubova, s utisnutom oznakom 'OL' na jednoj i 'E' na drugoj strani.

Olazax Disperzi 20 mg:

Žute, okrugle, plosnate raspadljive tablete za usta kosih rubova, s utisnutom oznakom 'OL' na jednoj i 'F' na drugoj strani.

Olazax Disperzi 5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg je dostupan u blisterima od aluminijske folije s 28 raspadljivih tableta za usta.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Češka Republika

### **Proizvođač**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Češka Republika

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**България**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Česká republika**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Danmark**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

**Deutschland**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Eesti**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Ελλάδα**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**España**

Glenmark Farmacéutica S.L.U  
Tel: + 34 911 593 944

**France**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Hrvatska**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Ireland**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Ísland**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

**Italia**

Glenmark Pharma S.r.l  
Tel: +39 023538114

**Κύπρος**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Latvija**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Lietuva**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Luxembourg/Luxemburg**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Magyarország**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Malta**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Nederland**

Glenmark Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 800 33 555 33

**Norge**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Tel: + 46 (0)40 35 48 10

**Österreich**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Polska**

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.  
Tel.: +48 783 423 453

**Portugal**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**România**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Slovenija**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Slovenská republika**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia  
Tel: +420 227 629 511

**Suomi/Finland**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Tel: + 46 (0)40 35 48 10

**Sverige**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Tel: + 46 (0)40 35 48 10

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o,  
Czechia Tel: +420 227 629 511

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

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

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za olanzapin, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Nakon pregleda prikaza slučajeva iz *Sentinel* baze podataka Ujedinjenog Kraljevstva, *EudraVigilance* baze podataka te literature, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Ujedinjenog Kraljevstva (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA) 14. veljače 2019. godine identificirala je signal hipersekrecije sline uz primjenu olanzapina, koji je potom validirao PRAC.

Na temelju analize signala koju je napravio nositelj odobrenja, a koja uključuje vjerojatnost s obzirom na mehanizam djelovanja, broj slučajeva *dechallenge-a/rechallenge-a* i snažnu vremensku povezanost, PRAC se složio da hipersekrecija sline može biti povezana s primjenom olanzapina, te da se nuspojava hipersekrecija sline treba dodati u informacije o lijeku.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za olanzapin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) olanzapin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.