

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta Q-Tab 5 mg raspadljiva tableta za usta
Zalasta Q-Tab 10 mg raspadljiva tableta za usta
Zalasta Q-Tab 15 mg raspadljiva tableta za usta
Zalasta Q-Tab 20 mg raspadljiva tableta za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zalasta Q-Tab 5 mg raspadljive tablete za usta
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg olanzapina.

Zalasta Q-Tab 10 mg raspadljive tablete za usta
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg olanzapina.

Zalasta Q-Tab 15 mg raspadljive tablete za usta
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 15 mg olanzapina.

Zalasta Q-Tab 20 mg raspadljive tablete za usta
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 20 mg olanzapina.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom

Zalasta Q-Tab 5 mg raspadljive tablete za usta
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 0,50 mg aspartama.

Zalasta Q-Tab 10 mg raspadljive tablete za usta
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 1,00 mg aspartama.

Zalasta Q-Tab 15 mg raspadljive tablete za usta
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 1,50 mg aspartama.

Zalasta Q-Tab 20 mg raspadljive tablete za usta
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 2,00 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Zalasta Q-Tab 5 mg raspadljive tablete za usta
Tablete su okrugle, blago bikonveksne, žute, mramorirane tablete s mogućim pojedinačnim mrljama.

Zalasta Q-Tab 10 mg raspadljive tablete za usta
Tablete su okrugle, blago bikonveksne, žute, mramorirane tablete s mogućim pojedinačnim mrljama.

Zalasta Q-Tab 15 mg raspadljive tablete za usta
Tablete su okrugle, blago bikonveksne, žute, mramorirane tablete s mogućim pojedinačnim mrljama.

Zalasta Q-Tab 20 mg raspadljive tablete za usta
Tablete su okrugle, blago bikonveksne, žute, mramorirane tablete s mogućim pojedinačnim mrljama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli
Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa kod 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 primjenjena 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. Kod bolesnika koji su primali olanzapin za liječenje manične epizode, nastavite terapiju istom dozom za sprječavanje relapsa. Ako dođe do nove manične, miješane ili depresivne epizode, liječenje olanzapinom treba nastaviti (uz optimizaciju doze prema potrebi) uz dopunsku terapiju za liječenje simptoma poremećaja raspoloženja sukladno kliničkoj slici.

Tokom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno podesiti na temelju pojedinačne kliničke slike u rasponu od 5-20 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 utiče na apsorpciju. U slučaju prestanka liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Zalasta Q-Tab 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 ju uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Alternativno se može rastopiti u čaši punoj vode netom prije primjene.

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

Posebne populacije

Stariji

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

Oštećenje funkcije 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 faktora koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno kod takvih bolesnika (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Pedijatrijska populacija

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

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1. Bolesnici s poznatim rizikom od glaukoma uskog kuta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

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

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su neželjeni cerebrovaskularni događaji (CVAE, eng. *cerebrovascular adverse events*, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad) uključujući smrtnu slučajevu. Kod bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CVAE-a u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebom (1,3% u odnosu na 0,4%). Svi bolesnici koji su liječeni olanzapinom i placebom kod kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali faktore rizika. Dob starija od 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao faktori rizika za CVAE povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoza povezanih s dopaminskim agonistima kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim ispitivanjima, pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije zabilježeni su vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali učiniti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tokom cijelog ispitivanja. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan te je potom titrirana do najviše 15 mg/dan na temelju procjene ispitivača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

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

Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su zabilježeni hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtnu slučajevu (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

zabilježeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući faktor. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama korištenja antipsihotika, na primjer redovito mjerenje početne vrijednosti glukoze u krvi 12 sedmica nakon početka liječenja olanzapinom te jednom godišnje nakon toga. Kod bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Zalastu, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili faktorima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 sedmica nakon početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

Promjene vrijednosti lipida

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

Antiholinergičko djelovanje

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

Funkcija jetre

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

Neutropenija

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

Prekid liječenja

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

QT interval

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

Tromboembolija

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

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Opšta aktivnost centralnog nervnog sistema

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

Napadi

Olanzapin treba oprezno primjenjivati kod bolesnika koji su imali anamnezu konvulzija ili su izloženi faktorima koji mogu sniziti prag za konvulzije. Zabilježeno je da se konvulzije manje često pojavljuju kod bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva zabilježena je anamneza konvulzija ili faktori rizika za nastanak konvulzija.

Tardivna diskinezija

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

Posturalna hipotenzija

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

Iznenadna srčana smrt

U postmarketinškim izvješćima s olanzapinom zabilježen je događaj iznenadne srčane smrti kod bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju, rizik pretpostavljene iznenadne srčane smrti kod bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego kod bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju, rizik olanzapina bio je usporediv s rizikom za atipične antipsihotike uključene u kombiniranu 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).

Aspartam

Zalasta Q-Tab raspadljive tablete za usta sadrže aspartam, izvor fenilalanina. Može biti štetan kod osoba s fenilketonurijom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

Potencijalne interakcije koje utiču na olanzapin

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

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracije olanzapina. Uočen je samo blagi do umjereni 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, specifični inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta C_{max} olanzapina, nakon primjene fluvoksamina, iznosio je 54% kod žena nepušača i 77% kod muškaraca pušača. Prosječni porast AUC olanzapina iznosio je 52% kod žena nepušača, odnosno 108% kod muškaraca pušača. Kod bolesnika koji uzimaju fluvoksamin ili bilo koje druge inhibitore CYP1A2, kao što je ciprofloksacin, treba razmotriti primjenu niže početne doze

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

olanzapina. Smanjenje doze olanzapina treba razmotriti u slučaju da se započinje liječenje inhibitorom CYP1A2.

Smanjena bioraspoloživost

Aktivni ugljen smanjuje bioraspoloživost oralnog olanzapina za 50 do 60% te ga treba uzeti najmanje 2 sata prije ili poslije olanzapina.

Nije utvrđen značajan uticaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

Mogući uticaj 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 aktivnih supstanci: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

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

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

Opšta aktivnost centralnog nervnog sistema

Potreban je oprez kod bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju centralnog nervnog sistema.

Ne preporučuje se istovremena primjena olanzapina s antiparkinsonicima kod bolesnika s parkinsonovom bolesti i demencijom (vidjeti dio 4.4).

QTc interval

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja kod trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog ljekara ako, tokom 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) tokom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji mogu, nakon poroda, varirati po težini i trajanju. Postoje izvješća o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu ili poremećaju hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

U ispitivanju na zdravim dojiljama, olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. 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 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

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

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

upravljanja strojevima, uključujući motorna vozila.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Najčešće zabilježene 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), glukozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porast 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 spontaniz izvješća 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
	Eozinofilija Leukopenija Neutropenija		Trombocitopenija ¹¹	
Poremećaji imunološkog sistema				
		Preosjetljivost ¹¹		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
Povećanje tjelesne težine ¹	Povišene razine holesterola ^{2,3} Povišene razine glukoze ⁴ Povišene razine triglicerida ^{2,5} Glukozurija Povećani apetit		Razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezano s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) ¹¹	Hipotermija ¹²
Poremećaji nervnog sistema				
Pospanost	Omaglica Akatizija ⁶ Parkinsonizam ⁶ Diskinezija ⁶		Napadi u većini slučajeva kada su zabilježeni napadi u anamnezi ili faktorima rizika za	Neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) ¹² Simptomi ustezanja ^{7, 12}

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

			nastanak napada		
			Distonija (uključujući okulogiraciju) ¹¹ Tardivna diskinezija ¹¹		
			Amnezija ⁹		
			Dizartrijska Stuttering ¹¹ Sindrom nemirnih nogu ¹¹		
Srčani poremećaji					
			Bradikardija Produljenje QTc (vidjeti dio 4.4)	Ventrikularna tahikardija/fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) ¹¹	
Vaskularni poremećaji					
	Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja					
			Epistaksa ⁹		
Poremećaji probavnog sistema					
		Blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	Distenzija abdomena ⁹ Pojačana hipersalivacija ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Poremećaji jetre i žuči					
		Prolazni asimptomatski porast razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		Hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					
		Osip	Reakcija		Reakcija na

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

		fotoosjetljivost Alopecija		lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema				
		Urinarna inkontinencija, urinarna retencija Otežano mokrenje ¹¹		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				
				Sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
	Eretilna disfunkcija kod muškaraca Smanjen libido kod muškaraca i žena	Amenoreja Povećanje dojki Galaktoreja kod žena Ginekoma stija/povećanje dojki kod muškaraca	Prijapizam ¹²	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	Astenija Umor Edem Pireksija ¹⁰			
Pretrage				
Povišene razine prolaktina u plazmi ⁸	Povišena alkalna fosfataza ¹⁰ Visoka kreatin fosfokinaza ¹¹ Visoka gama glutamiltransferaza ¹⁰ Visoka razina mokraćne kiseline ¹⁰	Povišen ukupni bilirubin		

¹ Klinički značajno povećanje tjelesne težine uočeno je u svim početnim kategorijama indeksa tjelesne mase (BMI). Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 47 dana), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine bilo je vrlo često (22,2%), povećanje $\geq 15\%$ bilo je često (4,2%), a $\geq 25\%$

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

bilo je manje često (0,8%). Tokom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 sedmica), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ od početne bilo je vrlo često (64,4%, 31,7%, odnosno 12,3%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹² 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 sedmica)

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. Kod odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon 6 mjeseci.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

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

U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s psihozom uzrokovanom lijekom (agonisti dopamina)

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

povezanom s Parkinsonovom bolesti, vrlo često je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija i češće nego s placebo.

U jednom kliničkom ispitivanju kod bolesnika s bipolarnom manijom, kombinacijska terapija valproata i olanzapina uzrokovala je pojavu 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. Poremećaji govora također su često zabilježeni. Tokom liječenja olanzapinom u kombinaciji s litijem ili divalproksom, porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne pojavio se u 17,4% bolesnika tokom akutnog liječenja (do 6 sedmica). Dugotrajno liječenje olanzapinom (do 12 mjeseci) zbog prevencije relapsa kod 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 zabilježene s većom učestalosti kod adolescentnih bolesnika (u dobi od 13-17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima kod adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ($\geq 7\%$) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i omjer adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tokom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 sedmice) nego tokom 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

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

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

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

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

¹⁶ Povišene razine prolaktina u plazmi zabilježene su u 47,4% adolescentnih bolesnika.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike

PI_Text034512_1	- Updated:	Page 11 of 16
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

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

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija >10%) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizatriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posljedice predoziranja obuhvaćaju delirij, konvulzije, komu, mogući neuroleptički maligni sindrom, respiratornu depresiju, aspiraciju, hipertenziju ili hipotenziju, srčane aritmije (< 2% slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni arrest. Zabilježeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali opisano je i preživljavanje nakon akutnog predoziranja od oko 2 g oralnog olanzapina.

Liječenje

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

Simptomatsko liječenje i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potpore respiratorne funkcije. Ne koristite epinefrin, dopamin ili druge simpatomimetike s beta-agonističkim djelovanjem jer beta stimulacija može pogoršati hipotenziju. Za otkrivanje mogućih aritmija neophodno je kardiovaskularno praćenje. Pažljivi 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_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinergičke muskarinske receptore M₁-M₅; α_1 adrenergičke; i histaminske H₁ receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5HT₂ nego dopaminske D₂ receptore te veće djelovanje na 5HT₂ nego D₂ u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg 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

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u “anksiolitičkom” testu.

U ispitivanju pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET), jednostruka oralna doza (10 mg) olanzapina kod zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5HT_{2A} nego dopaminskih D₂ receptora. Osim toga, ispitivanje jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) snimanja kod bolesnika sa shizofrenijom otkrila su da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D₂ receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom kod 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).

Kod bolesnika s manijom ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo i valproat seminatrij (divalproeks) u smanjenju simptoma manije tokom 3 sedmice. Olanzapin je također pokazao komparativne rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu dijela bolesnika koji su u 6. i 12. sedmici liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istovremene terapije kod bolesnika liječenih litijem ili valproatom tokom najmanje 2 sedmice, dodavanje 10 mg olanzapina (istovremena terapija litijem ili valproatom), rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litija ili valproata nakon 6 sedmica.

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 primarnom krajnjem ishodu relapsa 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 primarnog ishoda relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0%, litij 38,3%; $p=0,055$).

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

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja kod adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja u shizofreniji (6 sedmica) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 sedmice), obuhvaćajući manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao kao fleksibilna doza koja je započinjala s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tokom liječenja olanzapinom, kod adolescenata je primijećen veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Veličine promjena vrijednosti ukupnog holesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće kod adolescenata nego kod 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

PI_Text034512_1	- Updated:	Page 13 of 16
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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

Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorpira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utiče na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost peroralno primjenjenog lijeka u odnosu na intravenoznu primjenu nije ustanovljena.

Distribucija

Vežanje olanzapina na proteine u plazmi bilo je oko 93% preko raspona koncentracije od oko 7 do oko 1000 ng/ml. Olanzapin se prvenstveno veže na albumin i α_1 -acidni-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-desmetil 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 kod zdravih ispitanika nakon peroralne primjene varira ovisno o dobi i spolu.

Kod zdravih starijih ispitanika (65 godina i stariji) u odnosu na mlađe ispitanike prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produženo (51,8 u odnosu na 33,8 sati), a klirens je bio smanjen (17,5 u odnosu na 18,2 l/sat). Farmakokinetička varijabilnost uočena kod starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. Kod 44 bolesnika sa shizofrenijom, u dobi od 65 godina, doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje jetre

Malo istraživanje učinka oštećene funkcije jetre u 6 ispitanika s klinički značajnom (klasifikacija Childs Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom otkrilo je mali učinak na farmakokinetiku oralno primijenjenog olanzapina (2,5 - 7,5 mg jedna doza): Ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povećani sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima bez hepatičke disfunkcije (n = 3). Pušača je bilo više među ispitanicima s cirozom (4/6; 67%) nego među ispitanicima bez jetrene disfunkcije (0/3; 0%).

Pušači

Prosječno poluvrijeme eliminacije kod ispitanika nepušača (muškarci i žene) bilo je duže nego kod ispitanika pušača (38,6 u odnosu na 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 u odnosu na 27,7 l/sat).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži kod starijih nego kod mlađih ispitanika, kod žena nego kod muškaraca te kod nepušača nego pušača. Međutim, veličina uticaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvrijeme olanzapina malena je u usporedbi s ukupnom varijabilnosti među pojedincima.

U ispitivanju na bijelcima, Japancima i Kinezima nisu postojale razlike u farmakokinetičkim

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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 kod 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 kod adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (jedna doza)

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

Toksičnost ponavljane doze

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima, prevladavajući učinci bili su depresija centralnog nervnog sistema (CNS), antiholinergični učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju centralnog nervnog sistema 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, nije nađena citotoksičnost na koštanoj srži. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih s 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 nuspojava na matičnim i proliferacijskim stanicama koštane srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je uticala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na cikluse estrusa u štakora uticale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije uticala 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 ili klastogen u punom rasponu standardnih testova koji su uključivali testove bakterijske mutacije te *in vitro* i *in vivo* testove na sisavcima.

Karcinogenost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol
Celuloza, mikrokristalična
Krospovidon
Hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana
Aspartam

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Kalcijev silikat
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Zalasta Q-Tab raspadljive tablete za usta dostupne su u kutijama od 28 tableta u blisterima (Al/OPA/Al/PVC).

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

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Poljska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

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

Zalasta Q-Tab 28 X 5 mg, raspadljive tablete za usta: 04-07.3-2-6448/22 od 24.01.2024.
Zalasta Q-Tab 28 X 10 mg, raspadljive tablete za usta: 04-07.3-2-6449/22 od 24.01.2024.
Zalasta Q-Tab 28 X 15 mg, raspadljive tablete za usta: 04-07.3-2-6450/22 od 24.01.2024.
Zalasta Q-Tab 28 X 20 mg, raspadljive tablete za usta: 04-07.3-2-6451/22 od 24.01.2024.

9. DATUM REVIZIJE

24.01.2024. godine