

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

VAIRA 5 mg filmom obložene tablete  
VAIRA 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 ili 10 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna VAIRA 5 mg filmom obložena tableta sadrži 75,40 mg laktoza hidrata i boju sunset yellow FCF. Jedna VAIRA 10 mg filmom obložena tableta sadrži 70,60 mg laktoza hidrata i boju sunset yellow FCF.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

VAIRA 5 mg filmom obložena tableta je okrugla, obložena, bikonveksna tableta boje puti s urezom na jednoj strani. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

VAIRA 10 mg filmom obložena tableta je okrugla, obložena, bikonveksna tableta boje puti.

### 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 kombiniranoj 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, potrebno je nastaviti 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 pojedinačne kliničke slike 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 razdobljima 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.

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Kratkotrajna ispitivanja provedena na adolescentima zabilježila su veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego ispitivanja provedena na odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4., 4.8., 5.1. i 5.2.).

#### *Stariji bolesnici*

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

#### *Bolesnici s oštećenjem 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 čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

(Vidjeti dijelove 4.5. i 5.2.)

### **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

Olanzapin nije odobren za liječenje psihoza i/ili poremećaja ponašanja uzrokovanih demencijom te se njegova primjena ne preporučuje u ovoj specifičnoj skupini bolesnika zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanih demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrtnosti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima liječenim placebo (3,5% u odnosu na 1,5%). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) 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 s ili bez aspiracije) ili istodobna primjena benzodiazepina. Međutim, incidencija smrtnosti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika liječenih placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad) uključujući smrtno slučajeve. U bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CV štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebo (1,3% u odnosu na 0,4%). Svi bolesnici koji su 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 događaje povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

##### Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoza povezanih s dopaminskim agonistima u 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 biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom cijelog ispitivanja. Terapija olanzapinom započela se dozom od 2,5 mg dnevno i titrirala do maksimalno 15 mg dnevno 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 tlak, tahikardija, dijforeza i poremećaji srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdmiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi karakteristični za NMS ili se pojavi neuobičajeno visoka temperatura s dodatnim kliničkim manifestacijama NMS-a, potrebno je prekinuti terapiju svim antipsihotičnim lijekovima, uključujući olanzapin.

##### Hiperglikemija i šećerna bolest

Hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija šećerne bolesti koje su bile povremeno povezane s ketoacidozom ili komom, zabilježeni su manje često, uključujući neke smrtno slučajeve (vidjeti

dio 4.8.). U nekim je slučajevima zabilježeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjericama korištenja antipsihotika, na primjer redovito mjerenje početne vrijednosti glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući olanzapin, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike sa šećernom bolešću ili čimbenicima rizika za razvoj šećerne bolesti treba redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 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 olanzapin, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjericama 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 u propisivanju bolesnicima s hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i povezanim stanjima.

#### Funkcija jetre

Često je uočen prolazni asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza, ALT i AST, osobito u ranoj fazi liječenja. Povećani oprez i praćenje potrebni su u svih bolesnika s povišenim razinama ALT-a i/ili AST-a, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja funkcije jetre, u bolesnika s već postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcijom jetre te u bolesnika na terapiji potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje funkcije jetre).

#### Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresije/toksičnosti koštane srži uzrokovane lijekovima, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovane komorbiditetnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često zabilježena 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 zabilježeni ( $\geq 0,01\%$  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  $< 500$  milisekundi) bila su manje česta (0,1% do 1%) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom.

No, kao i u pogledu drugih antipsihotika, potreban je oprez ako se olanzapin uzima uz lijekove za koje je poznato da produljuju QTc interval, osobito u starijih bolesnika, u bolesnika s prirođenim dugim QT sindromom, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalemijom ili hipomagnezijemijom.

#### 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 čimbenike rizika za vensku tromboemboliju, sve moguće čimbenike rizika VTE, npr. imobilizacija bolesnika, treba identificirati te poduzeti preventivne mjere.

#### Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav potreban je oprez ako se koristi u kombinaciji s ostalim lijekovima sa središnjim djelovanjem te alkoholom. S obzirom da olanzapin *in vitro* pokazuje antagonizam s dopaminom, on može imati antagonističke učinke na izravne ili neizravne agoniste dopamina.

#### Napadaji

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

#### Tardivna diskinezija

U ispitivanjima usporednih skupina u trajanju do godinu dana ili kraće, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno nižom incidencijom diskinezije koja se javlja s liječenjem. Međutim, rizik pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije 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. Kao i s drugim antipsihoticima, preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

#### Iznenadna srčana smrt

Nakon stavljanja olanzapina na tržište zabilježen 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, rizik olanzapina bio je usporediv s rizikom za atipične antipsihotike uključene 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.).

#### **VAIRA tablete sadrže laktozu**

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

**VAIRA tablete sadrže boju sunset yellow FCF (E110)**

Ovaj lijek sadrži boju sunset yellow FCF (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

**VAIRA tablete sadrže natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### 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 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, iznosila je 54% u žena nepušača i 77% u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta AUC 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 indiciralo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

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

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

#### QTc interval

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

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

#### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom 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 ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji mogu, nakon poroda, varirati po težini i trajanju. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, nesanica, respiratorni distres i poremećaj u hranjenju. 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. 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 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.), glikozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4.), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porast razina jetrenih aminotransferaza (vidjeti dio 4.4.), osip, astenija, umor, pireksija, artralgiya, povišena razina alkalne fosfataze, povišena razina gama glutamiltransferaze, povišena razina mokraćne kiseline, povišena razina kreatin fosfokinaze i edem.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontaniziranih 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 ( $\geq 1/1000$  do <1/100), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični popis nuspojava

Vrlo često	Često	Manje često	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>			
Porast tjelesne težine <sup>1</sup>	Povišena razina kolesterola <sup>2,3</sup> Povišena razina glukoze <sup>4</sup> Povišena razina triglicerida <sup>2,5</sup> Glikozurija Povećan apetit	Razvoj ili egzacerbacija šećerne bolesti povremeno s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4.) <sup>11</sup>	Hipotermija <sup>12</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>			
Somnolencija	Omaglica Akatizija <sup>6</sup> Parkinsonizam <sup>6</sup> Diskinezija <sup>6</sup>	Napadaji - većina tih bolesnika već je imala napadaje i ranije ili su bili prisutni čimbenici rizika <sup>11</sup> Distonija (uključujući okulogiraciju) <sup>11</sup> Tardivna diskinezija <sup>11</sup> Amnezija <sup>9</sup> Dizartrija Sindrom nemirnih nogu	Neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4.) <sup>12</sup> Simptomi ustezanja <sup>7,12</sup>
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>			
		Epistaksa <sup>9</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.)	



Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>			
	Blagi prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suhoću usta	Abdominalna distenzija <sup>9</sup> , Hipersekrecija sline	Pankreatitis <sup>11</sup>
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			
	Prolazni asimptomatski porast jetrenih transaminaza (ALT,AST), posebno na početku liječenja (vidjeti dio 4.4.)		Hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje funkcije jetre) <sup>11</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			
	Osip	Reakcija fotoosjetljivosti Alopecija	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , 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>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			
	Eretilna disfunkcija u muškaraca Smanjen libido u muškaraca i žena	Amenoreja Povećanje dojki Galaktoreja u žena Ginekomastija/povećanje dojki u muškaraca	Prijapizam <sup>12</sup>
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			
	Astenija Umor Edem Pireksija <sup>10</sup>		
<b>Pretrage</b>			
Povišena razina prolaktina <sup>8</sup>	Povišena alkalna fosfataza <sup>10</sup> Povišena kreatin fosfokinaza <sup>11</sup> Povišena gama glutamiltransferaza <sup>10</sup> Povišena mokraćna kiselina <sup>10</sup>	Povišen ukupni bilirubin	

Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>			
			Sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6.)

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

<sup>2</sup>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 ( $\geq 6,2$  mmol/l). Promjene ukupnog kolesterola natašte od početnih graničnih vrijednosti ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol) do visokih vrijednosti ( $\geq 6,2$  mmol) bile su vrlo česte.

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

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

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

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

<sup>8</sup>U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana, koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnog raspona u približno 30% bolesnika liječenih olanzapinom s normalnom početnom vrijednosti prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila 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>Prema procjeni izmjenjenih vrijednosti iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

<sup>11</sup>Nuspojava je identificirana iz spontaniziranih izvješća nakon stavljanja lijeka u promet s učestalošću koja je određena upotrebom integrirane baze podataka za olanzapin.

<sup>12</sup>Nuspojava je identificirana iz spontaniziranih izvješća nakon stavljanja lijeka u promet s učestalošću koja je procijenjena na gornju granicu 95-postotnog intervala pouzdanosti upotrebom integrirane baze podataka za olanzapin.

#### Dugotrajna primjena (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički signifikantne nuspojave poput povećanja tjelesne težine, glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida se tijekom vremena povećava. U odraslih bolesnika nakon 9-12 mjeseci liječenja, brzina povećanja prosječne vrijednosti glukoze u krvi se usporava nakon otprilike 6 mjeseci.

#### Dotadne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim ispitivanjima provedenim na starijim bolesnicima s demencijom, liječenje olanzapinom je bilo povezano s povećanom incidencijom smrti i cerebrovaskularnih nuspojava u usporedbi s placebom (vidjeti dio 4.4.). Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su abnormalan hod i padovi. Često su zabilježene pneumonija, povišena tjelesna temperatura, letargija, eritem, vizualne halucinacije i inkontinencija urina.

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

U jednom kliničkom ispitivanju bolesnika s bipolarnom manijom, primjena valproata u kombinaciji s olanzapinom rezultirala je pojavom neutropenije u 4,1% slučajeva; potencirajući faktor je visoka koncentracija valproata u plazmi. Istodobna primjena olanzapina s litijem ili valproatom dovodi do pojave (>10%) tremora, suhoće usta, povećanja apetita i porasta tjelesne težine. Često (1 – 10%) su zabilježeni i poremećaji govora. 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 nema kliničkih ispitivanja koja bi uspoređivala adolescente i odrasle, podaci iz ispitivanja na adolescentima su uspoređivani s onima iz ispitivanja na odraslima.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene s većom učestalosti u adolescenata (13-17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike, kao i nuspojave zabilježene u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima provedenim na adolescentima. Čini se da se klinički značajan porast tjelesne težine ( $\geq 7\%$ ) češće javlja u adolescenata u odnosu na odrasle bolesnike. Porast tjelesne težine i proporcija bolesnika u adolescentnoj dobi s klinički značajnim porastom tjelesne težine su veći tijekom dugotrajnog liječenja (najmanje 24 tjedna) u odnosu na kratkotrajno liječenje.

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim. Prema učestalosti definirane su sljedeće skupine: vrlo često ( $\geq 10\%$ ) i često ( $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ ).

<p><b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>  <i>Vrlo često:</i> porast tjelesne težine<sup>13</sup>, povišena razina triglicerida<sup>14</sup>, povećan apetit.  <i>Često:</i> povišena razina kolesterola<sup>15</sup>.</p>
<p><b>Poremećaji živčanog sustava</b>  <i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući hipersomniju, letargiju i 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> Porast jetrenih transaminaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4.).</p>
<p><b>Pretrage</b>  <i>Vrlo često:</i> snižen ukupni bilirubin, povišen GGT, povišena razina 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  $\geq 7\%$ , u 55,3%  $\geq 15\%$ , a u 29,1% bolesnika tjelesna težina se povećala  $\geq 25\%$  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 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 ( $\geq 5,17$  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).

<sup>16</sup>Povišene razine prolaktina u plazmi zabilježene 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:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

### **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 istodobna primjena aktivnog ugljena smanjuje oralnu bioraspodjelivost 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) za serotonin  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; dopamin  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$  i  $D_5$ ; kolinergičke, muskarinske receptore  $M_1$ - $M_5$ ; alfa<sub>1</sub>-adrenergičke; histaminske  $H_1$  receptore. Ispitivanja ponašanja na životinjama s olanzapinom ukazuju na 5HT, dopaminski i kolinergički antagonizam, u skladu s profilom vezivanja za receptore. Olanzapin *in vitro* pokazuje veći afinitet za serotoninске  $5HT_2$  nego dopaminske  $D_2$  receptore te veću  $5HT_2$  nego  $D_2$  aktivnost na *in vivo* modelima. Prema elektrofiziološkim ispitivanjima olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, dok ima mali učinak na strijatalni (A9) put, važan za motoričku

aktivnost. 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 drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u tzv. anksiolitičkom testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (engl. *Positron Emission Tomography*, PET) s jednokratnom oralnom dozom (10 mg) kod zdravih dobrovoljaca, olanzapin se vezao za više 5HT<sub>2A</sub> nego dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. U ispitivanju snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) sa shizofrenim bolesnicima je pokazano da bolesnici koji su reagirali na olanzapin imaju manje zauzetih strijatalnih receptora D<sub>2</sub>, nego bolesnici koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je to bilo usporedivo s bolesnicima koji su reagirali na klopazin.

#### Klinička djelotvornost

U dvije placebom kontrolirane te 2-3 usporedne studije s preko 2900 shizofrenih bolesnika s pozitivnim i negativnim simptomima, primjena olanzapina bila je povezana sa statistički značajnijim poboljšanjem i negativnih i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i srodnih poremećaja, koje je provedeno na 1481 bolesnika s pridruženim depresivnim simptomima različitog stupnja (prosječna početna vrijednost 16,6 na Montgomery-Asberg skali za ocjenjivanje depresije), prospektivna sekundarna analiza je ukazala na statistički značajno poboljšanje ( $p=0,001$ ) tijekom liječenja olanzapinom (-6,0) u odnosu na haloperidol (-3,1).

U bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao bolju djelotvornost u odnosu na placebo i valproat seminatrij (divalproeks) u smanjenju simptoma manije kroz 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao sličnu djelotvornost kao i haloperidol s obzirom na udio bolesnika s remisijom simptoma manije i depresije u 6. i 12. tjednu liječenja. U ispitivanju olanzapina kao dodatne terapije, bolesnici su liječeni litijem ili valproatom kroz najmanje dva tjedna, a potom je u terapiju dodan olanzapin (10 mg) što je nakon 6 tjedana dovelo do značajnijeg smanjenja simptoma manije, nego primjena litija ili valproata kao monoterapije.

U ispitivanju prevencije recidiva manične epizode (12 mjeseci), bolesnici koji su dobro reagirali na početno liječenje olanzapinom potom su podijeljeni u dvije terapijske skupine (olanzapin ili placebo), olanzapin je pokazao statistički značajnu superiornost u prevenciji ponovne pojave epizode bolesti u odnosu na placebo. Olanzapin je također pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u sprječavanju relapsa manije ili relapsa depresije.

U drugom ispitivanju prevencije recidiva manične epizode u trajanju od 12 mjeseci, bolesnici u kojih je remisija postignuta kombinacijom olanzapina i litija potom su podijeljeni u dvije skupine (samo olanzapin ili samo litij), olanzapin nije pokazao statističku inferiornost u odnosu na litij u prevenciji ponovne pojave manične epizode u bolesnika s bipolarnim poremećajem (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 nakon oralne primjene dobro apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi nakon 5 – 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspodivnost oralno primijenjenog lijeka u odnosu na intravensku primjenu nije ustanovljena.

### Distribucija

Oko 93% olanzapina se veže za proteine plazme, uglavnom za albumin i  $\alpha_1$  – kiseli glikoprotein, u rasponu od 7 do 1000 ng/l.

### Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je 10-N-glukuronid koji ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose stvaranju N-dezmetil i 2-hidroksimetil metabolita; oba pokazuju značajnije manju farmakološku aktivnost *in vivo* od olanzapina u ispitivanjima na životinjama. Prevladavajući farmakološki učinak potječe od samog olanzapina.

### Eliminacija

Nakon oralne primjene prosječno poluvrijeme eliminacije u zdravih ispitanika je variralo ovisno o dobi i spolu.

Prosječno poluvrijeme eliminacije je produljeno (51,8 naspram 32,2 h), a klirens je smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h) u zdravih starijih bolesnika (stariji od 65 godina) u usporedbi s mladima. Farmakokinetička varijabilnost primijećena u starijih bolesnika je unutar raspona za mlađe bolesnike. U 44 bolesnika sa shizofrenijom starijih od 65 godina, primjena olanzapina u rasponu doza od 5 do 20 mg dnevno nije bila povezana s različitim profilom nuspojava.

U žena je, u odnosu na muškarce, prosječno poluvrijeme eliminacije ponešto produljeno (36,7 naspram 32,3 h), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, olanzapin (5-20 mg) ima sličan profil sigurnosti u žena (n=467) kao i u muškaraca (n=869).

### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min) nije bilo značajnijih razlika u prosječnom poluvremenu eliminacije (37,7 naspram 32,4 h) ili klirensu (21,2 naspram 25,0 l/h) u odnosu na zdrave bolesnike. Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se oko 57% olanzapina označenog radioizotopom pojavljuje u mokraći, uglavnom u obliku metabolita.

### Pušači

U pušača s blagim poremećajem funkcije jetre prosječno poluvrijeme eliminacije je bilo produljeno (39,3 h), a klirens smanjen (18,0 l/h), analogno zdravim nepušačima (48,8 h i 14,1 l/h).

U nepušača (muškaraca i žena) prosječno poluvrijeme eliminacije je bilo produljeno (38,6 naspram 30,4 h), a klirens smanjen (18,6 naspram 27,7 l/h), u odnosu na pušače.

Plazmatski klirens olanzapina je manji u starijih bolesnika u odnosu na mlađe, u žena u odnosu na muškarce i u nepušača u odnosu na pušače. Pa ipak, utjecaj dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina je mali u usporedbi s općom varijabilnosti među pojedincima.

U ispitivanju provedenom na bijelcima, Japancima i Kinezima, nije bilo razlika u farmakokinetičkim parametrima između pripadnika te tri populacije.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika olanzapina je slična u adolescenata (13-17 godina) i odraslih. U kliničkim ispitivanjima prosječna izloženost olanzapinu je bila 27% veća u adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih uključuju manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj adolescenata pušača. To su mogući čimbenici koji doprinose većoj prosječnoj izloženosti primijećenoj u adolescenata.

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

#### Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

Znakovi toksičnosti u glodavaca bili su: hipoaktivnost, koma, tremor, kloničke konvulzije, salivacija i smanjen prirast tjelesne težine. Medijan letalnih doza (LD<sub>50</sub>) oralno primijenjenog olanzapina iznosio je 210 mg/kg (miševi) i 175 mg/kg (štakori). Oralna primjena olanzapina u pasa u pojedinačnim dozama do 100 mg/kg nije dovela do uginuća životinja. Toksičnost se očitovala sedacijom, ataksijom, tremorom, tahikardijom, otežanim disanjem, miozom i anoreksijom. Znakovi akutne toksičnosti kod majmuna bili su prostracija (do 100 mg/kg) te pri višim dozama poremećaj svijesti.

#### 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 (SŽS), antikolinergični 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, citotoksični učinci olanzapina na stanice koštane srži nisu dokazani. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka na matičnim i proliferacijskim stanicama koštane srži.

#### Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima se olanzapin nije pokazao teratogenim. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na cikluse estrusa 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). Kod mladunčadi štakora zapažen je zastoj u fetalnom razvoju te prolazno smanjenje aktivnosti mladunaca.

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

U ispitivanjima na miševima i štakorima olanzapin nije bio kancerogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

**Tabletna jezgra:**

Celuloza, mikrokristalična  
Laktoza hidrat  
Natrijev škroboglikolat, vrste A  
Magnezijev stearat.

**Tabletna ovojnica:**

Hipromeloza  
Makrogol 400  
Titanijev dioksid (E171)  
Željezov oksid, žuti (E172)  
Laktoza hidrat  
Sunset yellow FCF (E110).

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

VAIRA 5 mg filmom obložene tablete: 2 godine.  
VAIRA 10 mg filmom obložene tablete: 3 godine.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (1x28) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.



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

Belupo lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica

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

VAIRA 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-424436936  
VAIRA 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-690798845

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

VAIRA 5 mg filmom obložene tablete  
Datum prvog odobrenja: 28.10.2004.  
Datum posljednje obnove: 26.02.2015.

VAIRA 10 mg filmom obložene tablete  
Datum prvog odobrenja: 03.11.2004.  
Datum posljednje obnove: 26.02.2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

05.03.2021.