

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

VAIRA-V 5 mg raspadljive tablete za usta
VAIRA-V 10 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

VAIRA-V 5 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg olanzapina.
VAIRA-V 10 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg olanzapina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna VAIRA-V 5 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 2,4 mg aspartama.
Jedna VAIRA-V 10 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 4,8 mg aspartama.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

VAIRA-V 5 mg raspadljiva tableta za usta je žuta, okrugla, ravna tableta s oznakom '5' na jednoj strani.

VAIRA-V 10 mg raspadljiva tableta za usta je žuta, okrugla, ravna tableta s oznakom '10' na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

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

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli

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

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u 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.

VAIRA-V raspadljive tablete za usta treba staviti u usta gdje se vrlo brzo otapaju u slini, tako da se mogu lako progutati. Uklanjanje čitave raspadljive tablete za usta iz usne šupljine je teško izvedivo. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba je uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Također se može otopiti u punoj čaši vode ili drugog prikladnog napitka (narančinog ili jabučnog soka, mlijeka ili kave) neposredno prije uzimanja lijeka.

Orodispersibilne tablete olanzapina su bioekvivalentne s obloženim tabletama, uz sličnu brzinu i opseg apsorpcije. Imaju isto doziranje i učestalost primjene kao obložene tablete olanzapina. Orodispersibilne tablete olanzapina mogu se uzeti kao zamjena olanzapin obloženim tabletama.

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 je razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre

U takvih bolesnika treba razmotriti primjenu niže početne doze (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. Preporučuje se klinički nadzor, a po potrebi se može razmotriti i povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.5).

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

U slučajevima kada je potrebno povećavanje doze od 2,5 mg, preporučuje se primjena obloženih tableta olanzapina.

(Vidjeti dio 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 od glaukoma 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) ili 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 placebo, a u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika. Dob starija od 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao čimbenici rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju 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 na dan i titrirala na maksimalno 15 mg na dan na temelju stručne procjene ispitivača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno, po život opasno stanje povezano s primjenom antipsihotika. Prijavljeni su i rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaji srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) 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, zabilježene 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 smjernicama o korištenju antipsihotika, na primjer redovito mjerenje početne vrijednosti glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja 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 smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

Antikolinergičko djelovanje

Dok olanzapin *in vitro* pokazuje antikolinergičko djelovanje, iskustvo tijekom kliničkih ispitivanja otkrilo je nisku incidenciju povezanih događaja. Međutim, kako je kliničko iskustvo s olanzapinom u bolesnika s konkomitantnom bolešću ograničeno, savjetuje se oprez 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 lijekovima potencijalno toksičnima za jetru. 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 (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 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 srčanim 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 sindromom dugog QT intervala, 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 za VTE, npr. imobilizacija bolesnika, treba identificirati te poduzeti preventivne mjere.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na učinak 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 i neizravne agoniste dopamina.

Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji su imali 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 epileptički napadi 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 od pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u bolesnika na olanzapinu treba razmotriti snižavanje doze ili prekid liječenja. Ovi se simptomi mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida liječenja.

Posturalna hipotenzija

U kliničkim ispitivanjima olanzapina, posturalna hipotenzija nije bila često uočena u starijih bolesnika. 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.

VAIRA-V sadrži aspartam

VAIRA-V 5 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 2,4 mg aspartama u jednoj tableti.

VAIRA-V 10 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 4,8 mg aspartama u jednoj tableti.

Aspartam se hidrolizira u gastrointestinalnom sustavu nakon primjene kroz usta. Jedan od glavnih produkata hidrolize je fenilalanin.

VAIRA-V sadrži 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 putem 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 smanjena 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-a olanzapina iznosila je 52% u žena nepušača, odnosno 108% u muškaraca pušača. U bolesnika koji uzimaju fluvoksamin ili bilo koje druge inhibitore CYP1A2, kao što je ciprofloksacin, treba razmotriti primjenu niže početne doze olanzapina. Smanjenje doze olanzapina treba razmotriti u slučaju da se započinje liječenje inhibitorom CYP1A2.

Smanjena bioraspoloživost

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

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

Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih agonista dopamina.

Olanzapin ne inhibira glavne izoenzime CYP450 *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Stoga se ne očekuju značajnije interakcije, što potvrđuju *in vivo* ispitivanja u kojima nije zabilježena inhibicija metabolizma sljedećih djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavnu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju pri istodobnoj primjeni s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije zahtijevalo prilagodbu doze valproata pri istodobnoj primjeni olanzapina.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

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

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

QTc interval

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih studija 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, somnolencija, 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 nekliničke 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 transaminaza (vidjeti dio 4.4), osip, astenija, umor, pireksija, artralgiya, povišena razina alkalne fosfataze, povišena razina gamaglutamiltransferaze, povišena razina mokraćne kiseline, povišena 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 skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalosti 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 ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
	Eozinofilija Leukopenija ¹⁰ Neutropenija ¹⁰		Trombocitopenija ¹¹	
Poremećaji imunološkog sustava				
		Preosjetljivost ¹¹		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
Porast tjelesne težine ¹	Povišena razina kolesterola ^{2,3} Povišena razina glukoze ⁴ Povišena	Razvoj ili egzacerbacija šećerne bolesti povremeno s ketoacidozom ili	Hipotermija ¹²	

	razina triglicerida ^{2,5} Glikozurija Povećani apetit	komom, uključujući neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) ¹¹		
Poremećaji živčanog sustava				
Somnolencija	Omaglica Akatzizija ⁶ Parkinsonizam ⁶ Diskinezija ⁶	Napadaji pri čemu su u većini slučajeva prethodno zabilježeni napadaji ili rizični čimbenici za nastanak napadaja ¹¹ Distonija (uključujući okulogiraciju) ¹¹ Tardivna diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Sindrom nemirnih nogu	Neuroleptični maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) ¹² Simptomi ustežanja ^{7,12}	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja				
		Epistaksa ⁹		
Srčani poremećaji				
		Bradikardija QTc produljenje (vidjeti dio 4.4)	Ventrikularna tahikardija /fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) ¹¹	
Krvožilni poremećaji				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji probavnog sustava				
	Blagi, prolazni, antikolinergički učinci, uključujući konstipaciju i suha usta	Abdominalna distenzija ⁹ , Hipersekrecija sline	Pankreatitis ¹¹	
Poremećaji jetre i žuči				
	Prolazni asimptomatski porast jetrenih transaminaza (ALT, AST), posebno na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		Hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatičko ili mješovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				

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

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

često (0,8%).

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

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

³Uočeno 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 ($\geq 5,17$ do $<6,2$ mmol/l) do visokih ($\geq 6,2$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁴Uočeno 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 (≥ 7 mmol/l) bile su česte.

⁵Uočeno 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 ($\geq 2,26$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁶U kliničkim ispitivanjima, učestalost parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na placebo. Bolesnici liječeni olanzapinom imali su nižu incidenciju parkinsonizma, akatizije i distonije u usporedbi s titriranim dozama haloperidola. U nedostatku detaljnijih informacija u anamnezi o prethodnom postojanju individualnim akutnim i tardivnim ekstrapiramidnim poremećajima kretanja, u ovom trenutku ne može se zaključiti da olanzapin dovodi do manje učestalosti tardivne diskinezije i/ili drugih tardivnih ekstrapiramidnih sindroma.

⁷Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje zabilježeni su kod naglog prekida liječenja olanzapinom.

⁸U 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.

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

¹⁰Prema procjeni izmjerenih vrijednosti iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

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

¹²Nuspojava 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.

Dugotrajno liječenje (najmanje 48 tjedana)

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

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim ispitivanjima provedenim na starijim bolesnicima s demencijom, liječenje olanzapinom bilo je povezano s povećanom incidencijom smrtnih ishoda 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 urinarna inkontinencija.

U kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s psihozom uzrokovanom lijekovima (agonisti dopamina) povezanom s Parkinsonovom bolešću, vrlo često je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije, što je učestalije 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 ($\geq 10\%$) tremora, suhoće usta, povećanja apetita i porasta tjelesne težine. Često su zabilježeni i poremećaji govora. Tijekom akutnog liječenja (do 6 tjedana) olanzapinom u kombinaciji s litijem ili divalproksom u 17,4% bolesnika došlo je do porasta tjelesne mase za $\geq 7\%$ u odnosu na početne vrijednosti. Dugotrajna primjena olanzapina (do 12 mjeseci) u svrhu prevencije rekurentnosti u bolesnika s bipolarnim poremećajem bila je povezana s porastom tjelesne mase za $\geq 7\%$ u odnosu na početnu vrijednost u 39,9% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja s ciljem uspoređivanja adolescenata i odraslih osoba, podaci iz ispitivanja na adolescentima uspoređeni su s podacima iz ispitivanja na odraslima.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave zabilježene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 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 mase ($\geq 7\%$) češće javlja u adolescenata u odnosu na odrasle bolesnike pri sličnoj izloženosti lijeku. Porast tjelesne mase i proporcija bolesnika u adolescentnoj dobi s klinički značajnim porastom tjelesne mase bili su veći tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 24 tjedna) u usporedbi s kratkotrajnom izloženosti.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Prema učestalosti definirane su sljedeće skupine: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Vrlo često:</i> porast tjelesne težine ¹³ , povišena razina triglicerida ¹⁴ , povećan apetit. <i>Često:</i> povišena razina kolesterola ¹⁵ .
Poremećaji živčanog sustava <i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
Poremećaji probavnog sustava <i>Često:</i> suha usta.
Poremećaji jetre i žuči <i>Vrlo često:</i> porast jetrenih transaminaza (ALT, AST; vidjeti dio 4.4).
Pretrage <i>Vrlo često:</i> snižen ukupni bilirubin, povišen GGT, povišena razina prolaktina u plazmi ¹⁶ .

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

¹⁴Uočeno 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).

¹⁵Često 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).

¹⁶Povišene 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: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija $> 10\%$) uključuju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidne simptome te smanjenu razinu svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posljedice predoziranja uključuju 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 bioraspoloživost olanzapina za 50-60%.

Simptomatsko liječenje i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potporu respiratorne funkcije. Uz aktivne beta-agoniste ne koristite epinefrin, dopamin ni druge simpatomimetike 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 putem 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 ; alfa₁-adrenergičke; i histaminske H_1 receptore. Bihevioralna ispitivanja olanzapina na životinjama ukazuju na $5HT$, dopaminski i kolinergički antagonizam, u skladu s profilom vezivanja za receptore. Olanzapin *in vitro* pokazuje veći afinitet za serotoninske $5HT_2$ 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. U studijama na životinjama doze olanzapina koje smanjuju uvjetovani odgovor izbjegavanja, što je pokazatelj antipsihotičnog djelovanja, manje su od doza koje izazivaju katepsiju, učinak koji upućuje 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 $5HT_{2A}$ nego dopaminskih D_2 receptora. Osim toga, ispitivanje jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) u bolesnika sa shizofrenijom je pokazalo da su bolesnici koji su imali odgovor na olanzapin imali manje zauzetih strijatalnih D_2 receptora, nego bolesnici koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, ali su bili usporedivi s bolesnicima koji su reagirali na klozapin.

Klinička djelotvornost

U oba placebom te u dva od tri komparatorom kontrolirana ispitivanja s preko 2900 shizofrenih bolesnika s pozitivnim i negativnim simptomima, primjena olanzapina bila je povezana sa statistički značajnijim poboljšanjem kako negativnih tako i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnog i srodnih poremećaja, koje je provedeno na 1481-om bolesniku s pridruženim depresivnim simptomima različitog stupnja (srednja početna vrijednost 16,6 na Montgomery-Asberg skali za ocjenjivanje depresije), prospektivna sekundarna analiza promjene pokazatelja raspoloženja od početne do završne vrijednosti pokazala je statistički značajno poboljšanje ($p=0,001$) u prilog olanzapinu (-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 divalproksom (semisodium-valproat) u smanjenju maničnih simptoma tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao sličnu djelotvornost kao i haloperidol u održavanju bolesnika u remisiji kroz 6-12 tjedana. U ispitivanju olanzapina kao dodatne terapije, bolesnici su liječeni litijem ili valproatom kroz najmanje dva tjedna, dodavanje olanzapina (10 mg) rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije, nego primjena litija ili valproata kao monoterapije nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije rekurencije u bolesnika s maničnom epizodom koji su postigli remisiju uz liječenje olanzapinom, a potom su randomizirani na olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo s obzirom na primarni ishod, tj. prevenciju bipolarnog recidiva. Olanzapin je također pokazao statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo u prevenciji ponovne pojave manije ili depresije.

U drugom 12-mjesečnom ispitivanju prevencije rekurencije u bolesnika s maničnom epizodom koji su postigli remisiju kombinacijom olanzapina i litija, a potom su randomizirani samo na olanzapin ili litij, olanzapin je pokazao statističku ne-inferiornost u odnosu na litij s obzirom na primarni ishod bipolarne rekurencije (olanzapin 30,0%, litij 38,3%; $p=0,055$).

U 18-mjesečnom ispitivanju olanzapina kao dodatnog liječenja u bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom stabiliziranih s olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat, dugotrajno istodobno uzimanje olanzapina u kombinaciji s litijem ili valproatom nije statistički značajnije odgodilo bipolarni recidiv u odnosu na monoterapiju litijem ili valproatom, definirano sindromskim (dijagnostičkim) kriterijima.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u adolescenata (u dobi od 13-17 godina) je ograničeno na podatke o kratkoročnoj djelotvornosti u shizofrenih bolesnika (6 tjedana) i bolesnika s manijom povezanom s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), s uključenih manje od 200 bolesnika. Olanzapin je fleksibilno doziran, početna doza je bila 2,5 mg te se povećavala u rasponu do 20 mg/dan. Tijekom liječenja olanzapinom, adolescenti su imali značajno veći porast tjelesne težine u odnosu na odrasle bolesnike. Također su i promjene ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola i triglicerida te prolaktina (vidjeti dio 4.4 i 4.8) bile je veće u adolescenata nego u odraslih. Nema podataka iz kontroliranih ispitivanja o održavanju učinkovitosti, a podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene su ograničeni prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Orodisperzibilne tablete olanzapina su bioekvivalentne obloženim tabletama olanzapina, sa sličnom brzinom i opsegom apsorpcije. Orodisperzibilne tablete olanzapina mogu se koristiti kao zamjena obloženim tabletama olanzapina.

Apsorpcija

Olanzapin se nakon oralne primjene dobro apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi nakon 5–8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost oralno primijenjenog lijeka u odnosu na intravensku primjenu nije ustanovljena.

Distribucija

Okolo 93% olanzapina veže se za bjelančevine plazme, uglavnom za albumin i alfa₁-kiseloglikoprotein, u rasponu od 7 do 1000 ng/ml.

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.

U zdravih starijih (stariji od 65 godina) ispitanika u odnosu na ispitanike mlađe dobi, prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produljeno (51,8 naspram 33,8 h), a klirens je bio smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost primijećena u starijih slična je unutar raspona za mlađe ispitanike. 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, 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 <10ml/min) u usporedbi sa zdravim ispitanicima nije bilo značajne razlike u prosječnom poluvremenu eliminacije (37,7 naspram 32,4 h) ili klirensu (21,2 naspram 25,0 l/h). Ispitivanje masene ravnoteže pokazalo je da se oko 57% radioaktivno označenog olanzapina pojavljuje u mokraći, uglavnom u obliku metabolita.

Pušači

U pušača s blagim poremećajem funkcije jetre poluvrijeme eliminacije (39,3 h) je bilo produljeno, a klirens (18,0 l/h) je bio smanjen analogno zdravim nepušačima (48,8 h i 14,1 l/h). U nepušača (muškarci i žene) prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je 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 niži u starijih u odnosu na mlađe ispitanike, u žena u odnosu na muškarce i u nepušača u odnosu na pušačima. Međutim, utjecaj dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina je malen 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 skupina

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (toksičnost pojedinačne doze)

Znakovi oralne toksičnosti u glodavaca bili su karakteristični za jake neuroleptičke spojeve: hipoaktivnost, koma, tremor, kloničke konvulzije, salivacija i smanjen prirast tjelesne težine. Medijan letalnih doza (LD₅₀) 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 primjenom pojedinačnih oralnih doza do 100 mg/kg bili su prostracija 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

Olanzapin nije imao teratogenih učinaka. 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 koji su dobivali olanzapin zapažen je zastoj u fetalnom razvoju te prolazno smanjenje aktivnosti u leglu.

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

Manitol (E421)
Krospovidon
Aspartam (E951)
Aroma naranče
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijev stearilfumarat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

VAIRA-V 5 mg raspadljive tablete za usta: 28 (2x14) tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.
VAIRA-V 10 mg raspadljive tablete za usta: 28 (4x7) tableta u OPA/Al/PVC//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-V 5 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-438596747
VAIRA-V 10 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-428527805

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

VAIRA-V 5 mg raspadljive tablete za usta
Datum prvog odobrenja: 17.02.2010.
Datum posljednje obnove: 26.02.2015.

VAIRA-V 10 mg raspadljive tablete za usta
Datum prvog odobrenja: 17.02. 2010.
Datum posljednje obnove: 26.02.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05.03.2021.