

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ziixel 5 mg raspadljive tablete za usta
Ziixel 10 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ziixel 5 mg raspadljive tablete za usta

Jedna Ziixel 5 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg olanzapina.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat (60,60 mg).

Ziixel 10 mg raspadljive tablete za usta

Jedna Ziixel 10 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg olanzapina.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat (121,20 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta

Ziixel 5 mg raspadljive tablete za usta su žute, okrugle, blago zaobljene tablete, promjera 6,0 mm ± 0,1mm i debljine 2,6 mm ± 0,2mm.

Ziixel 10 mg raspadljive tablete za usta su žute, okrugle, ravne tablete, promjera 8,2 mm ± 0,1mm i debljine 2,4 mm ± 0,2mm.

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 dobro reagirali na početno liječenje.

Olanzapin je indiciran u liječenju umjerene i teške manične epizode.

Olanzapin je indiciran u prevenciji relapsa bipolarnog poremećaja u bolesnika koji su dobro reagirali na liječenje olanzapinom u maničnoj epizodi bolesti (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija: Preporučena početna doza olanzapina je 10 mg na dan.

Manične epizode: Početna doza je 15 mg na dan jednokratno kao monoterapija ili 10 mg na dan u kombinaciji s drugim lijekovima (vidjeti dio 5.1.).

Prevencija relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza olanzapina je 10 mg/dan. U bolesnika koji su primali olanzapin za liječenje manične epizode treba nastaviti 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, manične epizode, odnosno prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može postupno prilagođavati, ovisno o individualnoj kliničkoj slici u rasponu od 5-20 mg na dan.

Povećanje doze iznad preporučene početne doze, savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i ne smije se provoditi u intervalima manjim od 24 sata.

Pri prekidu terapije treba razmotriti postepeno smanjenje doze do potpunog prekida.

Ziixel raspadljive tablete za usta su bioekvivalent filmom obloženim tabletama olanzapina sa sličnom brzinom i opsegom apsorpcije. Imaju isto doziranje i učestalost primjene kao obložene tablete olanzapina te se mogu koristiti kao zamjena obloženim tabletama olanzapina.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Primjena olanzapina se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka. Kratkotrajne studije provedene na adolescentima pokazale su veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina u adolescenata nego što su to pokazale studije provedene na odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4., 4.8., 5.1. i 5.2.).

Starije osobe

U bolesnika od 65 godina i starijih, u kojih kliničko stanje zahtijeva prilagođavanje doze, preporučuje se razmotriti liječenje nižom dozom lijeka (5 mg/dan) (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre

U takvih bolesnika treba razmotriti liječenje nižom početnom dozom (5 mg). U slučaju umjerenog poremećaja funkcije jetre (ciroza, Child-Pugh tip A ili B), započinje se dnevnom dozom od 5 mg olanzapina te se uz oprez doza postupno povećava.

Pušači

Početna doza te raspon doze se ne mora rutinski mijenjati u nepušača u usporedbi s pušačima. Pušenje može inducirati metabolizam olanzapina. Preporučuje se klinički nadzor, a po potrebi se može razmotriti i povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.5.).

Kada postoji više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam lijeka (ženski spol, starija životna dob, nepušači) potrebno je razmotriti nižu početnu dozu. Povećanje doze, kada je indicirano, mora se pažljivo provoditi.

(Vidjeti dijelove 4.5. i 5.2.)

Način primjene

Ovaj lijek se primjenjuje kroz usta.

Hrana ne utječe na apsorpciju olanzapina pa se lijek može uzimati neovisno o obroku.

Ziixel raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje će se brzo rastopiti u slini i može se lako progutati. Otežano je vađenje intaktne raspadljive tablete iz usta.

Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba je uzeti odmah nakon otvaranja blistera.

Tablete se mogu rastopiti u čaši vode ili drugom prikladnom napitku (sok od naranče, sok od jabuke, kava ili mlijeko) neposredno prije primjene.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Olanzapin je kontraindiciran u bolesnika s poznatim rizikom od glaukoma uskog kuta.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom liječenja antipsihoticima, može proći nekoliko dana do nekoliko tjedana prije nego što nastupi poboljšanje kliničkog stanja bolesnika. Bolesnici tijekom tog perioda moraju biti pod strogim nadzorom.

Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Olanzapin se ne preporučuje za liječenje psihoza i/ili poremećaja ponašanja uzrokovanih demencijom zbog porasta smrtnosti i rizika od pojave cerebrovaskularnih događaja u ovih bolesnika. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (u trajanju od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika prosječne dobi 78 godina, s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanih demencijom, zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi sa skupinom bolesnika koji su primali placebo (3,5% u usporedbi s 1,5%).

Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (prosječna dnevna doza 4,4 mg) niti s dužinom trajanja liječenja. Čimbenici rizika koji mogu pogodovati povećanoj incidenciji smrtnosti u ovoj skupini bolesnika uključuju dob iznad 65 godina, disfagiju, sedaciju, malnutriciju i dehidraciju, pulmonalne bolesti (npr. pneumonija s ili bez aspiracije) ili konkomitantnu upotrebu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrtnosti, neovisno o ovim čimbenicima rizika, bila je veća u skupini bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

U istim kliničkim ispitivanjima prijavljeni su cerebrovaskularni štetni događaji (npr. infarkt, tranzitorni ishemijski napad) uključujući smrtnu ishodu. Incidencija cerebrovaskularnih štetnih događaja u bolesnika liječenih olanzapinom bila je trostruko veća u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,3% u usporedbi s 0,4%). Svi bolesnici koji su doživjeli cerebrovaskularni događaj (neovisno o tome da li su primali olanzapin ili placebo) imali su prethodno čimbenike rizika. Dob iznad 75 godina te vaskularna/mješovita demencija označeni su kao čimbenici rizika za cerebrovaskularne štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom.

Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim istraživanjima.

Parkinsonova bolest

Upotreba olanzapina se ne preporučuje u liječenju psihoza povezanih s uzimanjem dopaminskih agonista u bolesnika s Parkinsonovom bolesti. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma parkinsonizma te halucinacije prijavljivani vrlo često i češće u bolesnika liječenih s olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8.). U liječenju psihotičnih simptoma olanzapin nije pokazao veću djelotvornost od placeba. Na početku ovih ispitivanja, bolesnici su morali biti stabilni na najmanjoj djelotvornoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te ostati pri istoj terapiji i dozi antiparkinsonika tijekom trajanja cijelog ispitivanja. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg na dan te je potom doza titrirana do najviše 15 mg na dan temeljem procjene ispitivača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je stanje povezano s primjenom antipsihotika i potencijalno opasno po život. Razvoj NMS-a u vezi s olanzapinom prijavljen je u rijetkim slučajevima. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, izmijenjeni mentalni status i dokazano nestabilan autonomni živčani sustav (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu uključivati povišenu koncentraciju kreatin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdomioliza) i akutno zatajenje bubrega. Ako bolesnik razvije simptome i znakove koji ukazuju na NMS, ili dobije vrućicu kojoj se ne može pronaći uzrok, bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti liječenje svim antipsihoticima, pa tako i olanzapinom.

Hiperglikemija i dijabetes

Manje su često prijavljivane hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s

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

Promjene vrijednosti lipida

Nepoželjne promjene vrijednosti lipida zapažene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8.). Poremećaj lipida treba prikladno klinički liječiti, posebice u bolesnika s dislipidemijom te u bolesnika s faktorima rizika za nastanak poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući lijek Ziaxel, 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.

Antikolinergički učinak

Iako je olanzapin *in vitro* pokazao antikolinergičke učinke, iskustvo tijekom kliničkih ispitivanja je potvrdilo nisku incidenciju antikolinergičkih nuspojava. Međutim, kako je kliničko iskustvo s olanzapinom u bolesnika s popratnim bolestima ograničeno, savjetuje se oprez pri davanju lijeka bolesnicima s hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i s time povezanim stanjima.

Funkcija jetre

Često se primjećuje prolazni, asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza, ALT, AST, posebice u ranoj fazi liječenja te je potreban oprez u liječenju tih bolesnika, kao i u bolesnika sa znakovima i simptomima poremećene funkcije jetre, u bolesnika s već postojećim stanjima koja mogu ograničiti funkciju jetre i u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Ako tijekom liječenja porastu vrijednosti ALT i/ili AST, potrebno je osigurati klinički nadzor i razmotriti mogućnost smanjenja doze lijeka. U bolesnika s potvrđenom dijagnozom hepatitisa (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre), potrebno je prekinuti liječenje olanzapinom.

Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da uzrokuju neutropeniju, bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o depresiji/toksičnosti koštane srži uzrokovane lijekovima, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, radijacijskom terapijom ili kemoterapijom, u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću.

Neutropenija se češće javlja u bolesnika koji uzimaju olanzapin istodobno s valproatom (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 $< 0,1\%$) prilikom naglog prekida terapije olanzapinom.

QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajno produljenje QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [ms] u bilo koje vrijeme nakon početka ispitivanja u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF < 500 ms) u bolesnika liječenih olanzapinom bilo je manje često (0,1% do 1%), bez značajne razlike u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, oprez je potreban pri primjeni olanzapina s lijekovima koji produljuju QTc interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

Tromboembolija

Vremenska povezanost liječenja olanzapinom i venske tromboembolije (VTE) prijavljivana je manje često (< 0,01% i <1%), ali njihova uzročna povezanost nije utvrđena. Međutim, budući da bolesnici sa shizofrenijom često imaju stečene faktore rizika za vensku tromboemboliju, treba prepoznati sve potencijalne faktore rizika za VTE, npr. imobilizacija bolesnika, te treba poduzeti preventivne mjere.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, potreban je oprez kad se lijek uzima u kombinaciji s drugim lijekovima s centralnim djelovanjem ili s alkoholom. S obzirom da olanzapin pokazuje dopaminergički antagonizam *in vitro*, može imati antagonističko djelovanje na izravne ili neizravne agoniste dopamina.

Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji su već imali napadaje ili u kojih su prisutni čimbenici koji mogu sniziti prag nastanaka napadaja. Napadaji su manje često opisani u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini tih slučajeva, bolesnici su u povijesti bolesti imali napadaje ili rizične čimbenike za nastanak napadaja.

Tardivna diskinezija

U ispitivanjima usporednih skupina u trajanju do jedne godine ili kraće, olanzapin je pokazao značajno manju incidenciju diskinezija povezanih s liječenjem. Međutim, rizik od tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnim uzimanjem lijeka, pa stoga treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja ako se znakovi ili simptomi tardivne diskinezije pojave. Ovi se simptomi mogu privremeno pogoršati ili se čak pojaviti nakon prestanka liječenja.

Posturalna hipotenzija

U kliničkim ispitivanjima s olanzapinom posturalna hipotenzija u starijih bolesnika nije bila česta. Preporučuje se periodično mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt

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

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u djece i adolescenata. Studije u bolesnika u dobi od 13-17 godina pokazale su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene u metaboličkim parametrima i povišenje vrijednosti prolaktina (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Ziixel raspadljive tablete za usta sadrže laktozu.

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

S obzirom da citokrom CYP1A2 metabolizira olanzapin, tvari koje specifično induciraju ili inhibiraju taj izoenzim mogu utjecati na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Pušenje i lijek karbamazepin mogu dovesti do indukcije metabolizma i smanjenja koncentracije olanzapina. Primijećen je samo blagi do umjereni porast klirensa olanzapina.

Kliničke posljedice su vjerojatno ograničene, ali preporučuje se klinički nadzor i po potrebi povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.2.).

Inhibicija CYP1A2

Fluvoksamin, specifični inhibitor citokrom CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednji porast C_{max} olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosio je 54% u žena nepušača i 77% u muškaraca pušača. Srednji porast AUC-a olanzapina iznosio je 52% u žena nepušača i 108% u muškaraca pušača. Savjetuje se primjena niže početne doze olanzapina u bolesnika koji koriste fluvoksamin ili neki drugi inhibitor CYP1A2, kao što je ciprofloksacin. Ako se započinje liječenje inhibitorom CYP1A2, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze olanzapina.

Smanjena bioraspoloživost

Aktivni ugljen smanjuje bioraspoloživost olanzapina primijenjenog oralno za 50% do 60% te ga treba uzimati najmanje 2 sata prije ili 2 sata nakon primjene olanzapina.

Za fluoksetin (inhibitor enzima CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidin nije utvrđen značajan utjecaj na farmakokinetiku olanzapina.

Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može imati antagonističko djelovanje na učinke izravnih ili neizravnih agonista dopamina.

Olanzapin ne inhibira glavne izoenzime citokroma CYP450 *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4), pa se ne očekuje nikakva posebna interakcija. To se potvrdilo i u ispitivanjima *in vivo*, u kojima nije pronađena inhibicija metabolizma sljedećih djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) i diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakcije s litijem ili biperidenom prilikom istodobne primjene s tim lijekovima.

Terapijsko praćenje plazmatske koncentracije valproata nije ukazalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne terapije olanzapinom.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Olanzapin se mora oprezno primjenjivati u bolesnika koji uzimaju alkohol ili lijekove s deprimirajućim učinkom na središnji živčani sustav.

Ne preporučuje se istodobna upotreba olanzapina s lijekovima za Parkinsonovu bolest u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4.).

QTc interval

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni olanzapina s lijekovima koji produžuju QTc interval (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnicama treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako ostanu trudne ili planiraju trudnoću tijekom liječenja olanzapinom.

S obzirom na ograničeno iskustvo s primjenom lijeka u ljudi, ovaj bi se lijek trebao koristiti u trudnoći samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu varirati po težini i trajanju. Postoje izvješća o psihomotoričkom

nemiru, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu ili poremećaju hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

U kliničkim ispitivanjima provedenim na zdravim dojiljama, dokazano je izlučivanje olanzapina u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti novorođenčadi (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

Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. Olanzapin može uzrokovati somnolenciju i omaglicu pa bolesnici moraju biti oprezni kod upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

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

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj tablici navedene su nuspojave i laboratorijske pretrage zapažene u spontanom prijavljivanju i tijekom kliničkih ispitivanja.

Nuspojave su razvrstane u kategorije učestalosti prema sljedećoj konvenciji:

Vrlo često ($\geq 1/10$),

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$),

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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				

Povećanje tjelesne težine ¹	Povišene vrijednosti kolesterola ^{2,3} Povišene vrijednosti glukoze ⁴ Povišene vrijednosti triglicerida ^{2,5} Glikozurija Pojačan apetit	Razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezane s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4.) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Poremećaji živčanog sustava				
Somnolencija	Omaglica Akatizija ⁶ Parkinsonizam ⁶ Diskinezija ⁶	Napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja ¹¹ Distonija (uključujući okulogiraciju) ¹¹ Tardivna diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija, Mucanje ¹¹ Sindrom nemirnih nogu ¹¹	Neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4.) ¹² Simptomi ustezanja ^{7,12}	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
		Epistaksa ⁹		
Srčani poremećaji				
		Bradikardija Produljenje QTc intervala (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 koji uključuju konstipaciju i suha usta	Distenzija abdomena ⁹ Hipersekrecija sline ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Poremećaji jetre i žuči				
	Prolazni, asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4.)		Hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	Osip	Fotosenzitivna reakcija Alopecija		Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction</i>)

				<i>with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
		Urinarna inkontinencija Urinarna retencija Otežano mokrenje ¹¹		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				
				Sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6.)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
	Eretilna disfunkcija 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				
Povišena vrijednost prolaktina u plazmi ⁸	Povišena alkalna fosfataza ¹⁰ Visoka kreatin fosfokinaza ¹¹ Visoka gama glutamiltransferaza ¹⁰ Visoka razina mokraćne kiseline ¹⁰	Povišen ukupni bilirubin		

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

² Prosječno povećanje vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bilo je veće kod bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku liječenja.

³ Zapaženo je povećanje normalnih vrijednosti natašte prije početka liječenja ($<5,17$ mmol/l) na visoke vrijednosti ($\geq 6,2$ mmol/l). Promjene u porastu ukupnog kolesterola natašte od graničnih vrijednosti prije početka liječenja ($\geq 5,17$ mmol/l - $<6,2$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($>6,2$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁴ Zapaženo je povećanje normalne vrijednosti natašte od početne ($<5,56$ mmol/l) na visoke vrijednosti (≥ 7 mmol/l). Promjene u porastu glukoze izmjerene natašte od početnih graničnih ($\geq 5,56$ mmol/l - <7 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 7 mmol/l) bile su vrlo česte.

⁵ Zapaženo je povećanje normalne vrijednosti natašte od početne ($<1,69$ mmol/l) na visoku vrijednost ($\geq 2,26$ mmol/l). Promjene u porastu triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti ($>1,69$ mmol/l - $<2,26$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 2,26$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁶ Incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom u kliničkim ispitivanjima bila je brojčano veća od incidencije tih poremećaja u ispitanika koji su primali placebo, ali nije dosegla statističku značajnost. U bolesnika liječenih olanzapinom incidencija parkinsonizma, akatizije i distonije bila je manja u usporedbi s titriranim dozama haloperidola. S obzirom da nema detaljnih informacija o prethodno prisutnim stanjima s akutnim i tardivnim ekstrapiramidalnim motoričkim poremećajima u pojedinim bolesnika, na temelju sadašnjih podataka ne može se zaključiti da je olanzapin povezan s manjom učestalošću tardivne diskinezije i/ili

drugih tardivnih ekstrapiramidalnih sindroma.

⁷ Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje zabilježeni su prilikom naglog prekida terapije olanzapinom.

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

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

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

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

¹² Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

Dugotrajna izloženost lijeku (najmanje 48 tjedana)

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

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim ispitivanjima u starijih bolesnika s demencijom, terapija olanzapinom povezana je s povećanom učestalošću smrti i cerebrovaskularnih nuspojava u usporedbi s placebom (vidjeti dio 4.4.). Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bile su abnormalan hod i padanje. Pneumonija, povišena tjelesna temperatura, letargija, eritem, vidne halucinacije i urinarna inkontinencija često su zabilježeni.

U kliničkim ispitivanjima lijekovima-uzrokovane psihoze (agonistima dopamina) povezane s Parkinsonovom bolešću, pogoršanje simptoma parkinsonizma te halucinacije se vrlo često javljaju u bolesnika liječenih olanzapinom, te češće nego u bolesnika koji su primali placebo.

U jednom kliničkom ispitivanju bolesnika s bipolarnom manijom, kombinacija valproata s olanzapinom uzrokovala je pojavu neutropenije u 4,1% ispitanika. Mogući uzrok tome je povišena plazmatska koncentracija valproata. Primjena olanzapina s litijem ili valproatom uzrokovala je povećanu učestalost ($\geq 10\%$) tremora, suhoće usta, povećanja apetita i tjelesne težine. Poremećaji govora također su često prijavljeni (1% do 10%). Tijekom primjene olanzapina u kombinaciji s litijem ili divalproksom, porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine pojavio se u 17,4% bolesnika u akutnoj fazi terapije (prvih 6 tjedana).

Dugotrajna primjena olanzapina (do 12 mjeseci) u sprječavanju ponovne epizode bipolarnog poremećaja povezana je s povećanjem tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine u 39,9% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za terapiju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedene kliničke studije koje su dizajnirane na način da uspoređuju adolescente i odrasle, podaci iz ispitivanja na adolescentima su uspoređivani s podacima iz ispitivanja na odraslima.

Sljedeća tablica objedinjuje nuspojave kod adolescentnih bolesnika (13-17g) koje su se pojavile češće nego kod odraslih ili nuspojave koje su zabilježene tijekom kratkotrajnih kliničkih ispitivanja samo kod adolescenata. Čini se da se klinički značajan porast tjelesne težine ($\geq 7\%$) pojavljuje češće kod adolescenata nego kod odraslih pri usporedivim izloženostima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescenata koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći kod dugotrajnog (najmanje 24 tjedna) za razliku od kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Pojam učestalosti definiran je kako slijedi: Vrlo često ($\geq 10\%$), Često $\geq 1\%$ i $< 10\%$).

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

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

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se 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 pri predoziranju (incidencija $>10\%$) uključuju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, razne ekstrapiramidalne simptome i 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. Smrtni slučajevi zbog akutnog predoziranja prijavljeni su već pri dozi od 450 mg, ali opisano je i preživljenje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

Liječenje

Ne postoji specifični antidot olanzapina. U slučaju predoziranja, ne preporučuje se poticati povraćanje. Uobičajeno liječenje treba započeti standardnim postupcima (npr. želučana lavaža, uporaba aktivnog ugljena). Primjena aktivnog ugljena dokazano smanjuje oralnu bioraspodivnost olanzapina za 50 do 60%.

Treba započeti simptomatsko liječenje i nadzor funkcija vitalnih organa prema kliničkoj slici, kao i liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te održavanje respiratorne funkcije.

Ne davati epinefrin, dopamin ili ostale simpatomimetike s beta-agonističkim djelovanjem, jer stimulacija beta-receptora može pogoršati hipotenziju. Potrebno je pratiti kardiovaskularne funkcije zbog mogućeg razvoja aritmije.

Strogi liječnički nadzor i praćenje bolesnika treba provoditi sve do oporavka.

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 stabiliziranje raspoloženja koji pokazuje širok farmakološki profil djelujući na velik broj receptora.

U nekliničkim istraživanjima olanzapin je pokazao velik raspon afiniteta za receptore ($K_i < 100$ nM) serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinergičke muskarinske receptore M₁-M₅; alfa-₁ adrenergičke i histaminske H₁ receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima, što je u skladu s profilom vezanja za receptore. *In vitro*, olanzapin je pokazao veći afinitet za serotoninske 5-HT₂ nego za dopaminske D₂ receptore, a u *in vivo* modelima veću 5-HT₂ nego D₂ aktivnost.

Elektrofiziološka istraživanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, dok nema većeg učinka na strijatalne (A9) putove uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji je indikativan za antipsihotičku aktivnost lijeka pri dozama nižim od onih koje dovode do katalepsije, učinka koji karakteristično ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava "anksiolitički" odgovor.

Istraživanje provedeno pomoću PET-a (pozitronske emisijske tomografije), u kojem je zdravim drugovoljcima dana jedna peroralna doza (10 mg) olanzapina, pokazalo je da je olanzapin zauzeo više 5-HT_{2A} nego dopaminskih D₂ receptora. Osim toga, ispitivanje jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (engl. SPECT-*Single Photon Emission Computed Tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da je u bolesnika koji su reagirali na olanzapin bilo zauzeto manje strijatalnih D₂ receptora nego u bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, te usporedivu zauzetost s onom u bolesnika koji su reagirali na klozapin.

Klinička djelotvornost

U dva od dva placebom kontrolirana istraživanja i u dva od tri usporedna kontrolirana ispitivanja s peroralnim olanzapinom u više od 2900 bolesnika sa shizofrenijom koji su imali i pozitivne i negativne simptome, olanzapin je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem kako negativnih, tako i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (prosječna početna vrijednost 16,6 po Montgomery-Asberg ljestvici depresije), prospektivna sekundarna analiza vrijednosti promjene raspoloženja od početnog do krajnjeg pokazala je statistički značajno poboljšanje ($p=0,001$) u korist olanzapina (-6,0) u odnosu na haloperidol (-3,1).

Među bolesnicima s manijom ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao superiornu djelotvornost u usporedbi s placebom i valproat seminatrijem (divalproeks) u smanjenju simptoma manije tijekom tri tjedna primjene. Olanzapin je također pokazao djelotvornost usporedivu s haloperidolom u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U kliničkom ispitivanju bolesnika liječenih kombinacijom olanzapina s litijem ili valproatom tijekom najmanje dva tjedna, olanzapin u dozi od 10 mg primijenjen zajedno s litijem ili valproatom postigao je veće smanjenje simptoma manije od primjene litija ili valproata u monoterapiji nakon šest tjedana terapije.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s maničnom epizodom koji su postigli remisiju uz olanzapin te nakon toga bili randomizirani da uzimaju olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost u usporedbi s placebo u primarnoj mjeri ishoda – relapsu bipolarnog poremećaja. Olanzapin je također pokazao statistički značajnu prednost u usporedbi s placebo u sprječavanju relapsa manije ili depresije.

U drugom 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju s kombinacijom olanzapina i litija te potom bili randomizirani da primaju samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u sprječavanju relapsa bipolarnog poremećaja (primarna mjera ishoda) (olanzapin 30,0%, litij 38,3%; $p = 0,055$).

U 18-mjesečnom ispitivanju u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama koji su stabilizirani s olanzapinom u kombinaciji sa stabilizatorom raspoloženja (litijem ili valproatom), dugotrajna istodobna primjena olanzapina s litijem ili valproatom nije se pokazala statistički značajno boljom od primjene litija ili valproata u monoterapiji u odgađanju relapsa bipolarnog poremećaja definiranog prema dijagnostičkim kriterijima sindroma.

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u manje od 200 adolescenata (od 13 do 17 godina) ograničena su na kratkotrajna ispitivanja u liječenju shizofrenije (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem (3 tjedna). Primijenjena početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan i postupno je povećavana do najveće primijenjene doze od 20 mg/dan.

Tijekom liječenja olanzapinom adolescenti su dobili mnogo više na tjelesnoj težini nego odrasli. Veličine promjena vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola; triglicerida i prolaktina bila je veća u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Ne postoje podaci iz kontroliranih ispitivanja o dugoročnoj djelotvornosti, a podaci o dugotrajnoj sigurnosti su ograničeni prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene te postiže vršne koncentracije u plazmi unutar 5-8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog lijeka u odnosu na intravensku primjenu nije ustanovljena.

Distribucija

Vezanje olanzapina na proteine plazme, kada je koncentracija u plazmi između 7 i 1000 ng/mL, bilo je oko 93%. Olanzapin se pretežno veže na albumin i α_1 -kisel-glikoprotein.

Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijom i oksidacijom. Glavni metabolit u cirkulaciji je 10-N-glukuronid, koji ne prolazi krvno moždanu barijeru. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose formaciji N-dezmetil i 2-hidroksimetil metabolita, od kojih su oba pokazala značajno manju farmakološku aktivnost nego olanzapin u ispitivanjima na životinjama *in vivo*. Izvorni olanzapin je odgovoran za najveći dio farmakološke aktivnosti.

Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije olanzapina u zdravim ispitanika nakon peroralne primjene varira ovisno o dobi i spolu.

U zdravih starijih (65 godina i stariji) ispitanika za razliku od mlade dobi prosječno poluvrijeme eliminacije olanzapina bilo je produženo (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h).

Farmakokinetička varijabilnost primijećena u starijih osoba nalazi se u istom rasponu kao i u mlađih ispitanika. U 44 bolesnika sa shizofrenijom starijih od 65 godina, doza između 5 i 20 mg dnevno nije bila povezana ni sa kakvim posebnim profilom nuspojava.

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

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min) u odnosu na zdrave ispitanike koji su primali olanzapin, nije bilo značajne razlike u prosječnom poluvremenu eliminacije (37,7 naspram 32,4 sata) ili klirensu (21,2 naspram 25,0 l/h). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se približno 57% radioaktivno označenog olanzapina pojavljuje u urinu, prvenstveno u obliku metabolita.

Oštećenje jetre

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

Pušenje

U nepušača u usporedbi s pušačima (muškarci i žene) prosječno poluvrijeme eliminacije je produženo (38,6 naspram 30,4 sati), a klirens smanjen (18,6 naspram 27,7 l/h).

Klirens olanzapina je manji u starijih ispitanika nego u mlađih, u žena nego u muškaraca, te u nepušača nego u pušača. Međutim, izraženost utjecaja dobi, spola ili pušenja na klirens olanzapina i njegovo poluvrijeme eliminacije je malena u usporedbi s ukupnom varijabilnošću između pojedinaca.

U ispitivanju provedenom na ispitanicima bijele rase te japanskim i kineskim ispitanicima, nije bilo razlike u farmakokinetičkim parametrima između te tri skupine.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika olanzapina je slična u adolescenata (od 13 do 17 godina) i odraslih. U kliničkim ispitivanjima, prosječna izloženost olanzapinu bila je otprilike za 27% veća kod adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih uključuju nižu prosječnu tjelesnu težinu te manji broj adolescenata pušača. Takvi čimbenici možda doprinose višoj prosječnoj izloženosti lijeku primijećenoj u adolescenata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

Znakovi peroralne toksičnosti u glodavaca bili su karakteristični za snažne neuroleptičke spojeve: hipoaktivnost, koma, tremor, kloničke konvulzije, salivacija i smanjen prirast tjelesne težine. Medijan letalnih doza iznosi približno 210 mg/kg u miševa i 175 mg/kg u štakora.

Psi su tolerirali pojedinačnu peroralnu dozu do 100 mg/kg bez mortaliteta. Klinički znakovi uključuju sedaciju, ataksiju, tremor, ubrzan rad srca, otežano disanje, miozu i anoreksiju.

U majmuna, pojedinačna peroralna doza do 100 mg/kg rezultira prostracijom, a u većim dozama poremećajem svijesti.

Toksičnost ponovljenih doza

U istraživanjima u trajanju do 3 mjeseca u miševa i do 1 godine u štakora i pasa, učinci su pretežito bili depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta.

Reverzibilni učinci konzistentni s povišenim koncentracijama prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i uterusa te morfološke promjene vaginalnog epitela i mliječnih žlijezda.

Hematološka toksičnost

Utjecaji na hematološke parametre pronađeni su u svakoj vrsti, uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa i nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora.

Nije bilo dokaza citotoksičnih učinaka na koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u nekoliko pasa liječenih s 8 ili 10 mg/kg olanzapina dnevno (ukupna izloženost olanzapinu (AUC) je 12-15 puta veća nego izloženost čovjeka kojem je dana doza od 12 mg).

U pasa s citopenijom, nije bilo štetnih učinaka na progenitorske i proliferirajuće stanice u koštanoj srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije pokazao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na estrusne cikluse u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a reproduksijski parametri bili su izmijenjeni u štakora koji su dobivali dozu od 3 mg/kg (9 puta veću od maksimalne doze u ljudi). U potomaka štakora koji su primali olanzapin primijećeni su zastoji u fetalnom razvoju te prolazna smanjenja razine aktivnosti.

Mutagenost

Olanzapin nije pokazao mutagena ili klastogena svojstva u punom rasponu standardnih testova, koji su uključivali testove bakterijske mutacije te *in vitro* i *in vivo* testove na sisavcima.

Kancerogenost

Na temelju rezultata istraživanja na miševima i štakorima, zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

krospovidon
laktoza hidrat
silicijev dioksid koloidni, bezvodni
hidroksipropilceluloza
aroma metvice
talk
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ziixel 5 mg i 10 mg raspadljive tablete za usta dostupne su u pakiranju od 28 (4x7) tableta u PA/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

Mylan Hrvatska d.o.o.,
Koranska 2,
10000 Zagreb

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

Ziixel 5 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-195275192

Ziixel 10 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-540608268

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. rujan 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26.06.2020.