

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Treana[®], 5 mg, film tablete

Δ

Treana[®], 10 mg, film tablete

INN: olanzapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Treana, 5 mg, film tablete

1 film tableta sadrži:

olanzapin 5 mg

Treana, 10 mg, film tablete

1 film tableta sadrži:

olanzapin 10 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

laktoza, bezvodna.

Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Treana, 5 mg, film tablete

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele do skoro bele boje.

Treana, 10 mg, film tablete

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Olanzapin se koristi u terapiji shizofrenije.

Olanzapin je pokazao efikasnost u održavanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuirane terapije kod pacijenata koji su pokazali odgovor na inicijalnu terapiju.

Olanzapin je indikovano u terapiji umerenih do teških epizoda manije.

Kod pacijenata kod kojih postoji odgovor na primenu olanzapina u terapiji manične epizode, olanzapin je indikovano za prevenciju recidiva kod bipolarnog poremećaja (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

Shizofrenija: Preporučena početna doza olanzapina iznosi 10 mg/dan.

Manična epizoda: Početna doza olanzapina iznosi 15 mg/dan primenjeno kao pojedinačna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinovanoj terapiji (videti odeljak 5.1).

Prevenција recidiva u okviru bipolarnog poremećaja: Preporučena početna doza iznosi 10 mg/dan. Kod pacijenata kod kojih je primenjivan olanzapin u terapiji maničnih epizoda, terapija za prevenciju recidiva nastavlja sa istom dozom. Ukoliko dođe do pojave nove manične, mešovite ili depresivne epizode, terapiju olanzapinom treba nastaviti (uz prilagođavanje doze po potrebi) uz, ukoliko je klinički indikovano, dodatnu terapiju za kontrolu simptoma poremećaja raspoloženja.

Tokom terapije shizofrenije, manične epizode i kod prevencije recidiva bipolarnog poremećaja, dnevna doza olanzapina se može naknadno prilagoditi na osnovu individualnog kliničkog statusa, u rasponu od 5 mg do 20 mg na dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze se savetuje samo nakon odgovarajuće kliničke procene i u intervalu koji nisu kraći od 24 sata.

Olanzapin se može uzimati bez obzira na obrok, jer hrana ne utiče na njegovu resorpciju.

Ukoliko se prekida terapija olanzapinom, potrebno je postepeno smanjivati dozu leka.

Posebne populacije

Stariji

Ne preporučuje se rutinska primena manje početne doze (5 mg/dan), ali treba je razmotriti prilikom primene leka kod pacijenata od 65 godina i starijih, kada klinički faktori to opravdavaju (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Kod ovih pacijenata potrebno je razmotriti primenu manje početne doze (5 mg). Kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre (ciroza, *Child-Pugh* klasa A ili B) početna doza treba da iznosi 5 mg i samo se uz poseban oprez može povećati.

Pušači

Nije potrebno rutinski korigovati početnu dozu ni dozni raspon kod nepušača u odnosu na pušače. Metabolizam olanzapina može biti indukovani pušenjem. Preporučuje se kliničko praćenje i ukoliko je neophodno može se razmotriti povećanje doze olanzapina (videti odeljak 4.5).

Ukoliko je prisutno više od jednog faktora koji mogu usporiti metabolizam (ženski pol, starije životno doba, nepušači), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indikovano, kod takvih pacijenata treba da bude konzervativno (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena olanzapina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o efikasnosti i bezbednosti. Kod adolescenata, u poređenju sa odraslim pacijentima, u kratkoročnim studijama zabeležene su veće varijacije u povećanju telesne mase i izraženije promene koncentracije lipida i prolaktina (videti odeljke 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Pacijenti sa poznatim rizikom od glaukoma zatvorenog ugla.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Za poboljšanje kliničkog stanja pacijenta tokom lečenja antipsihoticima potrebno je nekoliko dana do nekoliko nedelja. Tokom ovog perioda pacijente treba pažljivo pratiti.

Psihoze povezane sa demencijom i/ili poremećajima ponašanja

Primena olanzapina se ne preporučuje kod pacijenata sa psihozom i/ili poremećajima ponašanja povezanih sa demencijom, zbog povećanog mortaliteta i povećanog rizika od razvoja cerebrovaskularnih događaja. U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (trajanje ispitivanja 6-12 nedelja) u koje su bili uključeni stariji pacijenti (srednja vrednost životnog doba 78 godina), sa psihozom i/ili poremećajima ponašanja povezanih sa demencijom, zabeleženo je dvostruko povećanje incidence smrtnog ishoda kod pacijenata na olanzapinu u odnosu na placebo grupu (3,5% naspram 1,5%). Veća incidenca smrtnih slučajeva nije bila povezana sa primenjenom dozom olanzapina (srednja dnevna doza iznosila je 4,4 mg) ni sa trajanjem terapije. Predisponirajući faktori rizika koji mogu uticati na povećanu učestalost smrtnog ishoda u ovoj grupi pacijenata uključuju i starost pacijenta iznad 65 godina, disfagiju, sedaciju, malnutriciju i dehidraciju, pulmonalna stanja (npr. pneumonija, sa ili bez aspiracije), ili istovremena upotreba benzodiazepina.

Međutim, nezavisno od ovih faktora rizika, incidenca smrtnog ishoda bila je veća u grupi pacijenata koji su dobijali olanzapin, u poređenju sa placebo grupom.

U istim kliničkim ispitivanjima su prijavljeni cerebrovaskularni neželjeni događaji (CV neželjeni događaji, npr. moždani udar, tranzitorni ishemijski atak), uključujući i smrtne ishode. Kod pacijenata lečenih olanzapinom zabeležen je trostruki porast cerebrovaskularnih neželjenih događaja u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (1,3% naspram 0,4%). Svi pacijenti na olanzapinu i na placebo, kod kojih su se javili neželjeni cerebrovaskularni događaji, prethodno su imali faktore rizika. Starost pacijenta iznad 75 godina i demencija vaskularnog/mešovitog tipa, identifikovani su kao faktori rizika za pojavu cerebrovaskularnih neželjenih događaja povezane sa terapijom olanzapinom. Efikasnost olanzapina nije utvrđena u ovim studijama.

Parkinsonova bolest

Ne preporučuje se primena olanzapina u lečenju psihoze povezane sa upotrebom agonista dopaminskih receptora kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. U kliničkim ispitivanjima su pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti i halucinacije prijavljivani veoma često i češće u odnosu na placebo (videti odeljak 4.8), a olanzapin nije bio efikasniji od placeba u lečenju psihotičkih simptoma. U tim ispitivanjima, zahtevalo se da pacijenti inicijalno budu stabilni sa najmanjom efektivnom dozom leka za lečenje Parkinsonove bolesti (dopaminski agonisti), kao i da ostanu na istim lekovima za lečenje Parkinsonove bolesti i istim dozama tokom celokupnog sprovođenja studije. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan i potom je titrirana do najviše 15 mg/dan na osnovu procene istraživača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno po život ugrožavajuće stanje povezano sa primenom antipsihotika. Prijavljeni su retki slučajevi pojave NMS-a povezani sa primenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promenjen mentalni status i pokazatelji nestabilnosti rada autonomnog nervnog sistema (nepravilan puls ili krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu da obuhvataju i povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu bubrežnu insuficijenciju.

Ako se kod pacijenta jave znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili se javi neobjašnjiva visoka telesna temperatura bez drugih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti primena svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes

Povremeno su prijavljivani slučajevi hiperglikemije i/ili razvoja ili pogoršanja dijabetesa, ponekad udruženi sa ketoacidozom ili komom, uključujući i neke smrtne slučajeve (videti odeljak 4.8). U nekim slučajevima, prijavljeno je prethodno povećanje telesne mase što može da bude predisponirajući faktor. Savetuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenta prema utvrđenim vodičima o primeni antipsihotika, npr. merenje glukoze u krvi na početku lečenja, 12 nedelja od početka lečenja, i nakon toga jednom godišnje. Kod pacijenata na terapiji bilo kojim antipsihotikom, uključujući lek Treana, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijente sa dijabetes

melitusom ili sa faktorima rizika za razvoj dijabetes melitusa, treba redovno pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovno treba pratiti telesnu masu npr. na početku terapije, 4, 8 i 12 nedelja od početka terapije olanzapinom, a zatim svaka 3 meseca.

Promene koncentracije lipida

Neželjene promene koncentracije lipida uočene su kod pacijenata lečenih olanzapinom u placebo kontrolisanim kliničkim studijama (videti odeljak 4.8). Promene lipidnog statusa treba odgovarajuće klinički lečiti, naročito kod pacijenata sa dislipidemijama i kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj poremećaja lipida. Kod pacijenata na terapiji bilo kojim antipsihotikom, uključujući lek Treana, treba redovno pratiti koncentraciju lipida prema postojećim terapijskim vodičima za primenu antipsihotika, npr. na početku lečenja, 12 nedelja od početka lečenja olanzapina, a zatim svakih 5 godina.

Antiholinergička aktivnost

Dok olanzapin *in vitro* pokazuje antiholinergičku aktivnost, iskustvo tokom kliničkih studija je pokazalo malu učestalost događaja vezanih za ovu aktivnost. Međutim, kako je kliničko iskustvo sa olanzapinom kod pacijenata sa istovremenim bolestima ograničeno, savetuje se oprez kod propisivanja leka pacijentima sa hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i povezanim stanjima.

Funkcija jetre

Često su uočeni prolazna asimptomatska povećanja vrednosti hepatičnih aminotransferaza, alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), naročito u ranoj fazi lečenja. Potreban je oprez i kontrola kod pacijenata sa povećanim vrednostima ALT i/ili AST, kod pacijenata sa znakovima i simptomima oštećenja funkcije jetre, kod pacijenata sa prethodno postojećim stanjima povezanim sa ograničenom funkcionalnom rezervom jetre i kod pacijenata koji se leče potencijalno hepatotoksičnim lekovima. Terapija olanzapinom se mora prekinuti u slučajevima kada se dijagnostikuje hepatitis (uključujući hepatocelularni, holestatski ili mešoviti tip oštećenja jetre).

Neutropenija

Olanzapin se mora sa oprezom primenjivati kod pacijenata kod kojih postoji smanjen broj leukocita i/ili neutrofila iz bilo kog razloga, kod pacijenata koji se leče lekovima koji mogu da prouzrokuju neutropeniju, kod pacijenata sa istorijom depresije/toksičnosti koštane srži izazvane lekovima, kod pacijenata sa depresijom koštane srži izazvane propratnom bolešću, zračenjem ili hemoterapijom i kod pacijenata sa hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnim oboljenjem. Neutropenija je često prijavljivana kod istovremene primene olanzapina i valproata (videti odeljak 4.8).

Prekid terapije

Akutni simptomi kao što su preznjavanje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje, su prijavljeni retko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) nakon naglog prekida primene olanzapina.

QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produženja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [msec], bilo kada nakon početne vrednosti kod pacijenata sa početnom vrednošću QTcF < 500 msec) bila su povremena (0,1% do 1%), kod pacijenata lečenih olanzapinom, bez značajnijih odstupanja u povezanim kardiološkim događajima, u poređenju sa placebom. Međutim, potreban je oprez kada se olanzapin propisuje sa lekovima za koje je poznato da dovode do produženja QTc intervala, naročito kod starijih osoba, kod pacijenata sa urođenim sindromom produženog QT intervala, kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, hipertrofijom srca, hipokalemijom ili hipomagnezijom.

Tromboembolija

Slučajevi vremenski povezane terapije olanzapinom sa javljanjem venske tromboembolije prijavljivani su povremeno ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$). Uzročna povezanost između javljanja venske tromboembolije i primene olanzapina nije utvrđena. Međutim, kako pacijenti koji boluju od shizofrenije često imaju faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, sve moguće faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, poput imobilizacije, treba identifikovati i sprovesti odgovarajuće mere prevencije.

Opšta aktivnost CNS

Imajući u vidu primarno dejstvo olanzapina na CNS (centralni nervni sistem), treba biti oprezan kada se olanzapin uzima u kombinaciji sa drugim lekovima koji deluju na CNS i alkoholom. S obzirom na to da *in vitro* uslovima ispoljava antagonističko dejstvo u odnosu na dopamin, olanzapin može da antagonizuje dejstvo direktnih i agonista dopaminskih receptora.

Konvulzije

Olanzapin treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa istorijom konvulzivnih napada i kod pacijenata kod kojih postoje faktori koji mogu da smanje prag za napad. Konvulzije se javljaju povremeno kod pacijenata na terapiji olanzapinom. U većini ovih slučajeva se navodi ranija pojava konvulzivnih napada ili faktora rizika za njihov nastanak.

Tardivna diskinezija

U komparativnim studijama, koje su trajale godinu dana ili kraće, primena olanzapina je bila povezana sa statistički značajno manjom incidencom diskinezije koja se javljala sa terapijom. Međutim, rizik od pojave tardivne diskinezije povećava se sa dugotrajnom izloženošću leku, pa u slučaju pojave znakova i simptoma tardivne diskinezije kod pacijenata na olanzapinu treba razmotriti smanjenje doze ili prekid lečenja. Ovi simptomi se mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida terapije.

Posturalna hipotenzija

U kliničkim ispitivanjima olanzapina posturalna hipotenzija nije bila često zabeležena kod starijih pacijenata. Preporučuje se periodična kontrola krvnog pritiska kod pacijenata starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt

U postmarketinškim izveštajima o olanzapinu, prijavljeni su slučajevi iznenadne srčane smrti kod pacijenata lečenih olanzapinom. U retrospektivnoj opservacionoj kohortnoj studiji, rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti kod pacijenata lečenih olanzapinom bio je oko dva puta veći nego kod pacijenata koji nisu na terapiji antipsihoticima. U studiji je rizik koji nosi primena olanzapina, sličan riziku koji postoji prilikom primene atipičnih antipsihotika uključenih u objedinjenu analizu.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indikovano za primenu kod dece i adolescenata. Studije kod pacijenata, uzrasta od 13 do 17 godina, pokazuju različite neželjene reakcije uključujući povećanje telesne mase, promene metaboličkih parametara i povećanja koncentracije prolaktina (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Laktoza

Lek Treana film tablete sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

Potencijalne interakcije koje utiču na olanzapin

S obzirom da se olanzapin metaboliše putem CYP1A2, supstance koje mogu specifično da indukuju ili inhibiraju ovaj izoenzim, mogu da utiču na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može da bude indukovano pušenjem i karbamazepinom, što može da dovede do smanjenja koncentracija olanzapina. Primećeno je samo blago do umereno povećanje klirensa olanzapina. Kliničke posledice su verovatno ograničene, ali se preporučuje kliničko praćenje i može se razmotriti povećanje doze olanzapina, ako je to potrebno (videti odeljak 4.2).

Inhibicija CYP1A2

Pokazano je da fluvoksamin, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednje povećanje vrednosti C_{max} olanzapina nakon primene fluvoksamina iznosila je 54% kod žena nepušača i 77% kod muškaraca pušača. Srednja vrednost povećanja površine ispod krive (PIK) olanzapina

iznosila je 52% kod žena nepušača, odnosno 108% kod muškaraca pušača. Kod pacijenata koji uzimaju fluvoksamin ili bilo koje druge inhibitore CYP1A2, kao što je ciprofloksacin, treba razmotriti primenu niže početne doze olanzapina. Smanjenje doze olanzapina treba razmotriti u slučaju da se započinje terapija lekom koji je inhibitor CYP1A2.

Smanjena bioraspoloživost

Aktivni ugalj smanjuje bioraspoloživost olanzapina posle oralne primene za 50 do 60%, zato ga treba uzeti najmanje 2 sata pre ili posle primene olanzapina.

Nije utvrđen značajan uticaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), pojedinačne doze antacida (aluminijum, magnezijum) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

Moguć uticaj olanzapina na druge lekove

Olanzapin može da antagonizuje efekte direktnih i indirektnih agonista dopamina.

U *in vitro* uslovima olanzapin ne inhibira glavne CYP450 izoenzime (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Zato se ne očekuju određene interakcije, što je potvrđeno *in vivo* ispitivanjima u kojima nije nađena inhibicija metabolizma sledećih aktivnih supstanci: tricikličnih antidepresiva (predstavljaju uglavnom CYP2D6 put), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2), ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakcije pri istovremenoj primeni sa litijumom ili biperidinom.

Terapijsko praćenje koncentracija valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon uvođenja istovremene primene olanzapina.

Opšta aktivnost CNS

Potreban je oprez kod pacijenata koji konzumiraju alkohol ili upotrebljavaju lekove koji mogu da prouzrokuju depresiju centralnog nervnog sistema.

Ne preporučuje se istovremena primena olanzapina sa antiparkinsonicima kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i demencijom (videti odeljak 4.4).

QTc interval

Potreban je oprez ako se olanzapin primenjuje istovremeno sa lekovima za koje se zna da produžavaju QTc interval (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih dobro kontrolisanih studija kod trudnica. Pacijentkinje treba savetovati da obaveste svog lekara ako zatrudne ili planiraju trudnoću tokom lečenja olanzapinom. Međutim, s obzirom na ograničena iskustva sa primenom leka kod ljudi, olanzapin u trudnoći treba primenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Kod novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tokom trećeg trimestra trudnoće postoji rizik od javljanja neželjenih reakcija, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome obustavljanja primene leka, koji se mogu razlikovati po težini i dužini trajanja nakon porođaja. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertoničnosti, hipotoničnosti, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

U studiji sprovedenoj kod zdravih dojilja olanzapin se izlučivao u mleko dojilja.

Srednja vrednost izloženosti novorođenčeta (mg/kg) u stanju ravnoteže procenjena je na 1,8% doze olanzapina majke (mg/kg). Pacijentkinje treba savetovati da ne doje dete ako uzimaju olanzapin.

Plodnost

Nije poznat uticaj olanzapina na plodnost (videti odeljak 5.3 za pretkliničke informacije).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. S obzirom na to da olanzapin može da prouzrokuje somnolenciju i vrtoglavicu, pacijenti moraju da budu oprezni kod upravljanja mašinama, uključujući motorna vozila.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Odrasli

Najčešće prijavljene neželjene reakcije (uočene kod $\geq 1\%$ pacijenata) povezane sa primenom olanzapina u kliničkim studijama bile su: somnolencija, povećanje telesne mase, eozinofilija, povećane koncentracije prolaktina, holesterola, glukoze i triglicerida (videti odeljak 4.4), glikozurija, pojačan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (videti odeljak 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergička dejstva, prolazno asimptomatsko povećanje vrednosti aminotransferaza jetre (videti odeljak 4.4), osip, astenija, zamor, pireksija, artralgiya, povećanje vrednosti alkalne fosfataze, povećana vrednost gama glutamiltransferaze, povećana vrednost mokraćne kiseline, povećana vrednost kreatin fosfokinaze i edem.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća tabela prikazuje neželjene reakcije i laboratorijske nalaze uočene iz spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija i kliničkih studija. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem stepenu ozbiljnosti. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<i>Veoma često</i>	<i>Često</i>	<i>Povremeno</i>	<i>Retko</i>	<i>Nepoznato</i>
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
	Eozinofilija Leukopenija ¹⁰ Neutropenija ¹⁰		Trombocitopenija ¹¹	
Poremećaji imunskog sistema				
		Preosetljivost ¹¹		
Poremećaji metabolizma i ishrane				
Povećanje telesne mase ¹	Povećane koncentracije holesterola ^{2,3} Povećane koncentracije glukoze ⁴ Povećane koncentracije triglicerida ^{2,5}	Razvoj ili pogoršanje dijabetesa ponekad udruženog sa ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4) ¹¹	Hipotermija ¹²	

	Glikozurija Povećan apetit			
Poremećaji nervnog sistema				
Somnolencija	Vrtoglavica Akatzizija ⁶ Parkinsonizam ⁶ Diskinezija ⁶	Konvulzije, gde su u većini slučajeva prijavljene ranije konvulzije ili faktori rizika za pojavu epileptičnih napada ¹¹ Distopija (uključujući i pokrete očnih jabučica) ¹¹ Tardivna diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Mucanje ¹¹ Dizartrija Sindrom nemirnih nogu ¹¹	Neuroleptički maligni sindrom (videti odeljak 4.4) ¹² Simptomi prekida primene leka ^{7,12}	
Kardiološki poremećaji				
		Bradikardija Produženje QTc intervala (videti odeljak 4.4)	Ventrikularna tahikardija/fibrilacija Iznenadna smrt (videti odeljak 4.4) ¹¹	
Vaskularni poremećaji				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (videti odeljak 4.4)		
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji				
		Epistaksa ⁹		
Gastrointestinalni poremećaji				
	Blagi, prolazni antiholinergički efekti, uključujući konstipaciju i suva usta	Abdominalna distenzija ⁹ Salivarna hipersekrecija ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Hepatobilijarni poremećaji				
	Prolazno, asimptomatsko		Hepatitis (uključujući hepatocelularno,	

	povećanje vrednosti aminotransferaza jetre (ALT, AST), posebno na početku terapije (videti odeljak 4.4)		holestatsko ili mešovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	Osip	Fotosenzitivne reakcije Alopecija		Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				
		Urinarna inkontinencija, retencija urina Otežano mokrenje ¹¹		
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja				
				Sindrom obustavljanja primene leka kod novorođenčadi (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				
	Poremećaj erektilne funkcije kod muškaraca Smanjen libido kod muškaraca i žena	Amenoreja Uvećanje dojki Galaktoreja kod žena Ginekomastija/uvećanje dojki kod muškaraca	Prijapizam ¹²	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
	Astenija Zamor Edem Pireksija ¹⁰			

Ispitivanja				
Povećana koncentracija prolaktina u plazmi ⁸	Povećanje vrednosti alkalne fosfataze ¹⁰ Povećane koncentracije kreatin-fosfokinaze ¹¹ Povećane vrednosti gama-glutamilttransferaze ¹⁰ Povećane vrednosti mokraćne kiseline ¹⁰	Povećanje koncentracije ukupnog bilirubina		

¹Klinički značajno povećanje telesne mase uočeno je u svim početnim kategorijama indeksa telesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI). Nakon kratkotrajnog lečenja (medijana trajanja 47 dana) povećanje telesne mase $\geq 7\%$ od početne telesne mase bilo je veoma često (22,2%), $\geq 15\%$ bilo je često (4,2%), a $\geq 25\%$ bilo je povremeno (0,8%).

Tokom dugotrajne izloženosti leku (najmanje 48 nedelja) povećanje telesne mase $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ od početne telesne mase bilo je veoma često (redom 64,4%, 31,7% odnosno 12,3%).

²Prosečno povećanje koncentracije lipida natašte (ukupna koncentracija holesterol, LDL holesterol i trigliceridi) je bilo veće kod pacijenata bez prethodnog dokaza o poremećaju regulacije lipida na početku ispitivanja.

³Zabeleženi u slučaju normalnih vrednosti natašte pre početka terapije ($< 5,17$ mmol/L) koje su povećane do velikih vrednosti ($\geq 6,2$ mmol/L). Promene ukupne koncentracije u uslovima gladovanja od početnih graničnih vrednosti ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/L) do visokih vrednosti ($\geq 6,2$ mmol/L) bile su veoma česte.

⁴Zabeleženo u slučaju normalnih vrednosti natašte pre početka terapije ($< 5,56$ mmol/L) koje su povećane do velikih vrednosti (≥ 7 mmol/L). Promene koncentracije glukoze u uslovima natašte od početnih graničnih vrednosti ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/L) do velikih vrednosti (≥ 7 mmol/L) bile su veoma česte.

⁵Zabeleženo u slučaju normalnih vrednosti natašte pre početka terapije ($< 1,69$ mmol/L) koje su povećane do velikih vrednosti ($\geq 2,26$ mmol/L). Promene u vrednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrednosti ($\geq 1,69 - < 2,26$ mmol/L) do velikih vrednosti ($\geq 2,26$ mmol/L) bile su veoma česte.

⁶U kliničkim studijama incidenca javljanja parkinsonizma i distonije kod pacijenata lečenih olanzapinom bila je brojačno veća, ali nije bila statistički značajno različita u odnosu na placebo. Kod pacijenata koji su lečeni olanzapinom, bila je manja incidenca javljanja parkinsonizma, akatizije i distonije u poređenju sa pacijentima koji su dobijali titrirane doze haloperidola. U nedostatku detaljnih informacija u anamnezi o prethodno postojećim individualnim akutnim i tardivnim ekstrapiramidalnim poremećajima kretanja, u ovom trenutku se ne može zaključiti da olanzapin dovodi do manje učestalosti tardivne diskinezije i/ili ostalih tardivnih ekstrapiramidalnih sindroma.

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

⁸U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 nedelja koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnih vrednosti kod oko 30% pacijenata lečenih olanzapinom sa normalnom početnom vrednošću prolaktina. Kod većine ovih pacijenata povećanja su bila generalno blaga i vrednosti su ostajale manje od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

⁹Neželjena reakcija je identifikovana iz kliničkih studija u integrisanoj bazi podataka za olanzapin.

¹⁰Procenjeno na osnovu izmerenih vrednosti iz kliničkih studija u integrisanoj bazi podataka za olanzapin.

¹¹Neželjena reakcija je identifikovana iz spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija nakon stavljanja leka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrisane baze podataka za olanzapin.

¹²Neželjena reakcija je identifikovana iz spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija nakon stavljanja leka u promet, a učestalost je određena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrisane baze podataka za olanzapin.

Dugotrajna izloženost (najmanje 48 nedelja)

Udeo pacijenata koji su imali klinički značajne neželjene reakcije, poput povećanja telesne mase, koncentracije glukoze, ukupnog/LDL/HDL holesterola ili triglicerida, tokom vremena su se povećavale. Kod odraslih pacijenata, koji su nakon 9-12 meseci završili lečenje, stopa povećanja srednje koncentracije glukoze u krvi se smanjila nakon približno 6 meseci.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim studijama kod starijih pacijenata sa demencijom, lečenje olanzapinom bilo je povezano sa povišenom incidencom smrtnog ishoda i cerebrovaskularnih neželjenih reakcija u poređenju sa placebom (videti odeljak 4.4). Veoma česte neželjene reakcije povezane sa primenom olanzapina kod ove grupe pacijenata bile su neuobičajen hod i padanje. Često su uočeni zapaljenja pluća, povišena telesna temperatura, letargija, eritem, vizuelne halucinacije i urinarna inkontinencija.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa psihozom uzrokovanom lekovima (agonisti dopamina) povezanom sa Parkinsonovom bolešću, pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije su veoma često zabeleženi i češće nego sa placebom.

U jednoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa bipolarnom manijom, kombinovana terapija valproatom i olanzapinom uzrokovala je incidencu neutropenije od 4,1%; potencijalni faktor koji tome doprinosi može da bude povećana koncentracija valproata u plazmi. Istovremena primena olanzapina sa litijumom ili valproatom imala je za posledicu povećanje učestalosti javljanja ($\geq 10\%$) tremora, suvoće usta, povećanja apetita i povećanja telesne mase. Poremećaj govora je takođe često prijavljen. Tokom lečenja olanzapinom u kombinaciji sa litijumom ili divalproeksom, povećanje telesne mase $\geq 7\%$ od početnih vrednosti se pojavio kod 17,4% pacijenata tokom akutnog lečenja (do 6 nedelja). Dugotrajna terapija olanzapinom (do 12 meseci) radi prevencije relapsa kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem bilo je povezano sa povećanjem telesne mase $\geq 7\%$ od početne telesne mase kod 39,9% pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Nije indikovana primena olanzapina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu sprovedene kliničke studije dizajnirane za poređenje adolescenata sa odraslim, upoređeni su podaci iz studija sa adolescentima sa podacima iz studija sa odraslim osobama.

U sledećoj tabeli, sažete su neželjene reakcije koje su se pojavljivale sa većom učestalošću kod adolescentnih pacijenata (uzrasta 13-17 godina) nego kod odraslih pacijenata, ili samo one neželjene reakcije koje su se javljale tokom kratkotrajnih kliničkih ispitivanja kod adolescentnih pacijenata. Izgleda da se klinički značajno povećanje telesne mase ($\geq 7\%$) javljalo mnogo češće u populaciji adolescenata u poređenju sa odraslim osobama sa uporedivom izloženošću leku. Povećanje telesne mase i udeo adolescentnih pacijenata koji su imali klinički značajno povećanje telesne mase bili su veći tokom dugotrajnog izlaganja leku (najmanje 24 nedelje) nego tokom kratkotrajnog izlaganja leku.

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane po opadajućem redosledu u odnosu na ozbiljnost. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma često: povećanje telesne mase¹³, povećane koncentracije triglicerida¹⁴, povećan apetit.

Često: povećane koncentracije holesterola¹⁵

Poremećaji nervnog sistema <i>Veoma često:</i> sedacija (uključujući hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
Gastrointestinalni poremećaji <i>Često:</i> suva usta.
Hepatobilijarni poremećaji <i>Veoma često:</i> povećane vrednosti aminotransferaza jetre (ALT/AST; videti odeljak 4.4).
Ispitivanja <i>Veoma često:</i> smanjena koncentracija bilirubina, smanjena koncentracija GGT, povećane vrednosti prolaktina u plazmi ¹⁶ .

¹³Nakon kratkotrajne terapije (medijana trajanja 22 dana), povećanje telesne mase $\geq 7\%$ u odnosu na početne vrednosti telesne mase (kg) bilo je veoma često (40,6%), povećanje $\geq 15\%$ u odnosu na početne vrednosti je često (7,1%) i povećanje $\geq 25\%$ je bilo često (2,5%). Tokom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 nedelje), kod 89,4% pacijenata povećala se telesna masa za $\geq 7\%$, kod 55,3% za $\geq 15\%$ i kod 29,1% pacijenata telesna masa se povećala za $\geq 25\%$, od telesne mase na početku terapije.

¹⁴Zabeleženo za normalne početne koncentracije triglicerida natašte ($< 1,016$ mmol/L) koje su povećane do velikih vrednosti ($\geq 1,467$ mmol/L) i promene vrednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrednosti ($\geq 1,016$ mmol/L - $< 1,467$ mmol/L) do velikih vrednosti ($\geq 1,467$ mmol/L).

¹⁵Često su zabeležene promene ukupne koncentracije holesterola natašte, od normalnih početnih vrednosti ($< 4,39$ mmol/L) do velikih vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/L). Veoma često su bile promene koncentracije ukupnog holesterola natašte, od graničnih početnih vrednosti ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/L) do velikih vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/L).

¹⁶Povećanje koncentracije prolaktina u plazmi prijavljeni su kod 47,4% adolescentnih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Veoma česti simptomi predoziranja (učestalost $> 10\%$) su tahikardija, agitacija/agresivnost, dizatrija, različiti ekstrapiramidalni simptomi i smanjen stepen svesti koji se kreće od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posledice predoziranja su delirijum, konvulzije, koma, mogući neuroleptički maligni sindrom, respiratorna depresija, aspiracija, hipertenzija ili hipotenzija, srčane aritmije ($< 2\%$

slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni zastoj. Smrtni ishodi zbog akutnog predoziranja prijavljeni su već pri uzimanju male doze od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja sa dozom sa približno 2 g oralno unetog olanzapina.

Terapija

Ne postoji specifični antidot za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu da budu indikovani standardni postupci za lečenje predoziranja (tj. ispiranje želuca, primena aktivnog uglja). Pokazalo se da istovremena primena aktivnog uglja smanjuje bioraspoloživost olanzapina nakon oralne primene za 50 do 60%.

Simptomatsku terapiju i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući lečenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa i potporu respiratorne funkcije. Ne koristiti epinefrin, dopamin ili druge simpatomimetike sa beta-agonističkim delovanjem, jer beta stimulacija može da pogorša hipotenziju. Neophodno je pratiti rad kardiovaskularnog sistema zbog otkrivanja mogućih aritmija. Medicinski nadzor i praćenje treba sprovoditi sve do oporavka pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici; antipsihotici; diazepini, oksazepini i tiazepini i oksepini

ATC šifra: N05AH03

Farmakodinamska dejstva

Olanzapin je antipsihotik, lek za lečenje manije, kao i stabilizator raspoloženja koji putem delovanja na veliki broj receptorskih sistema pokazuje širok farmakološki profil.

U pretkliničkim ispitivanjima, olanzapin je ispoljio veliki raspon afiniteta ($K_i < 100$ nM) za serotoninske ($5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$), dopaminske (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), holinergičke muskarinske ($M_1 - M_5$), adrenergičke (α_1) i histaminske (H_1) receptore.

Bihevioralne studije na životinjama koje su primale olanzapin, pokazale su antagonizam prema 5HT, dopaminskim i holinergičkim receptorima, što je u skladu sa profilom vezivanja za receptore.

Olanzapin je pokazao *in vitro* veći afinitet za serotoninske $5HT_2$ receptore u poređenju sa dopaminskim D_2 receptorima i *in vivo* veću aktivnost za $5HT_2$, u poređenju sa D_2 . Elektrofiziološka ispitivanja su pokazala da olanzapin selektivno smanjuje okidanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, dok je imao mali uticaj na strijatne (A9) puteve uključene u motornu funkciju. Olanzapin je smanjio odgovor uslovljenog izbegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičnu aktivnost leka, primenjen u dozama manjim od onih koje izazivaju katalepsiju, koja ukazuje na motorička neželjena dejstva. Za razliku od drugih antipsihotičnih lekova, olanzapin pojačava odgovor kod „anksiolitičkog“ testa.

U pojedinačnoj oralnoj dozi (10 mg), primenjenoj u sklopu studije pozitronske emisije tomografije (PET) na zdravim dobrovoljcima dovela je do većeg zauzimanja $5HT_{2A}$ nego dopaminskih D_2 receptora.

Pored toga, studija snimanja rađena pojedinačnom fotonskom emisijom kompjuterizovanom tomografijom (engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) je otkrila da je kod pacijenata sa shizofrenijom koji su odreagovali na olanzapin bilo zauzeto manje strijatnih D_2 receptora nego kod pacijenata koji su reagovali na neke druge antipsihotike i risperidon, a da je zauzetost bila uporediva sa onom kod pacijenata koji su dobro reagovali na terapiju klopazinom.

Klinička efikasnost

U dva od dva sprovedena ispitivanja sa primenom placeba, kao i u dva od tri kontrolisana ispitivanja u kojima je vršeno poređenje sa drugim lekom, kod više od 2900 pacijenata sa shizofrenijom koji su imali i pozitivne i negativne simptome bolesti, olanzapin je izazvao statistički značajno poboljšanje negativnih, kao i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, u koje je bio uključen 1481 pacijent, sa različitim stepenom pratećih simptoma depresije (srednja početna vrednost 16,6 na *Montgomery-Asberg* skali depresije), prospektivna sekundarna analiza vrednosti promene raspoloženja od početka do kraja pokazala je statistički značajno poboljšanje ($p = 0,001$), favorizujući olanzapin (-6,0) u odnosu na haloperidol (-3,1).

Kod pacijenata sa maničnim ili mešovitim epizodama bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao superiorniju efikasnost u odnosu na placebo i valproat-seminatrijum (divalproeks) u ublažavanju maničnih simptoma preko 3 nedelje. Olanzapin je takođe ispoljio efikasnost koja se može porediti sa efikasnošću haloperidola kada se posmatra procenat pacijenata kod kojih je u 6. i 12. nedelji došlo do remisije simptoma manije i depresije. U ispitivanju pacijenata lečenih litijumom ili valproatom tokom najmanje dve nedelje, dodavanje olanzapina (10 mg) dovelo je do značajnijeg smanjenja simptoma manije u poređenju sa litijumom ili valproatom primenjenih kao monoterapija tokom 6 nedelja.

U 12-to mesečnoj studiji prevencije ponovne pojave maničnih epizoda koja je obuhvatala pacijente na terapiji olanzapinom kod kojih je došlo do remisije, a koji su zatim nasumično podeljeni u placebo i grupe na olanzapinu, olanzapin je pokazao statistički značajnu superiornost nad placebo grupom u prevenciji ponovljenih bipolarnih poremećaja. Olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom kako kod prevencije ponovljenih maničnih tako i kod ponovljenih epizoda depresije.

U drugoj 12-to mesečnoj studiji prevencije ponovne pojave maničnih epizoda koja je obuhvatala pacijente na kombinaciji olanzapina i litijuma kod kojih je došlo do remisije, a koji su zatim nasumično podeljeni u grupe na olanzapinu i litijumu, olanzapin nije bio značajno statistički inferiorniji u odnosu na litijum u prevenciji ponovljenih bipolarnih poremećaja (olanzapin 30,0%, litijum 38,3%; $P = 0,055$).

U 18-to mesečnoj studiji kombinovane terapije, kod pacijenata sa maničnom ili mešovitom epizodom, kod kojih je stabilnost postignuta kombinovanom primenom olanzapina i stabilizatora raspoloženja (litijum ili valproat), dugotrajna primena olanzapina sa litijumom ili valproatom nije bila statistički značajno efikasnija u odnosu na monoterapiju litijumom ili valproatom, kada se posmatra odlaganje ponovne pojave bipolarnog poremećaja definisane prema (dijagnostičkim) kriterijumima sindroma.

Pedijatrijska populacija

Podaci o efikasnosti iz kontrolisanih ispitivanja kod adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkotrajne studije u lečenju shizofrenije (6 nedelja) i manije udružene sa bipolarnim poremećajem I (3 nedelje) koje su uključivale manje od 200 adolescenata.

Olanzapin je korišćen u promenljivoj dozi od 2,5 mg koja se povećavala sve do 20 mg/dan. Tokom terapije olanzapinom, zabeleženo je značajnije povećanje telesne mase adolescenata u odnosu na odrasle. Promene koncentracije ukupnog holesterola, natašte, LDL holesterola, triglicerida i prolaktina (*videti odeljke 4.4 i 4.8*) su bile izraženije kod adolescenata u odnosu na odrasle. Nema podataka iz kontrolisanih ispitivanja o održavanju terapijskog efekta, ni o dugotrajnoj bezbednosti (*videti odeljke 4.4 i 4.8*). Informacije o dugotrajnoj bezbednosti primene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih, nekontrolisanih ispitivanja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Olanzapin se dobro resorbuje posle oralne primene, dostižući maksimalne koncentracije u plazmi nakon 5 – 8 sati. Hrana ne utiče na resorpciju leka. Ukupna bioraspoloživost leka primenjenog oralno u odnosu na intravenski način primene nije utvrđena.

Distribucija

Vezivanje olanzapina za proteine plazme je otprilike 93%, pri rasponu koncentracija od otprilike 7 do 1000 nanograma/mL. Olanzapin se uglavnom vezuje za albumine i alfa₁-kisel-glikoprotein.

Biotransformacija

Olanzapin se metaboliše procesima konjugacije i oksidacije u jetri. Glavni metabolit u cirkulaciji je 10-N-glukuronid koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Citohromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose nastanku metabolita N-desmetil i 2-hidroksimetil; oba su u *in vivo* uslovima u studijama na životinjama imali znatno slabiju farmakološku aktivnost od olanzapina. Farmakološka aktivnost predominantno potiče od matičnog olanzapina.

Eliminacija

Posle oralne primene, srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije olanzapina kod zdravih ispitanika varira u zavisnosti od uzrasta i pola.

Kod zdravih starijih osoba (65 godina i starije) u poređenju sa zdravim mlađim ispitanicima, prosečno poluvreme eliminacije leka je produženo (51,8 sati prema 33,8 sati) a klirens usporen (17,5 L/h prema 18,2 L/h). Farmakokinetička varijabilnost primećena kod starijih osoba, je bila slična kinetici primećenoj kod mlađih osoba. Kod 44 pacijenta sa shizofrenijom, starijih od 65 godina, u doznom rasponu od 5 do 20 mg/dan nije dovelo do razlike u profilu javljanja neželjenih dejstava.

Kod ženskih u odnosu na muške ispitanike, prosečno poluvreme eliminacije leka je nešto malo produženo (36,7 prema 32,3 sata) a klirens usporen (18,9 prema 27,3 L/h). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je pokazao sličnu bezbednost u primeni kod ženskih (n = 467), kao i muškaraca (n = 869).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 mL/min) nije bilo značajne razlike u vrednosti prosečnog poluvremena eliminacije (37,7 prema 32,4 sati) ili klirensu (21,2 prema 25,0 L/h) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Ispitivanje masenog balansa (engl. *Mass balance study*) je pokazalo da se približno 57% radioobeleženog olanzapina pojavljuje u urinu, uglavnom u obliku metabolita.

Oštećenje funkcije jetre

Mala studija uticaja oštećenja funkcije jetre sprovedeno kod 6 ispitanika sa klinički značajnom (*Childs Pugh* klasifikacija A (n=5) i B (n=1)) cirozom jetre je pokazala mali efekat na farmakokinetiku oralno primenjenog olanzapina (2,5 – 7,5 mg pojedinačne doze): ispitanici sa blagim do umerenim oštećenjem jetre su imali blago povećane sistemske klirensa i kraće poluvreme eliminacije u poređenju sa ispitanicima bez oštećenja funkcije jetre (n=3). Bilo je više pušača među ispitanicima sa cirozom jetre (4/6; 67%) u odnosu na ispitanike bez oštećenja funkcije jetre (0/3; 0%).

Pušači

Kod nepušača u poređenju sa pušačima (muškarci i žene), produženo je prosečno poluvreme eliminacije (38,6 prema 30,4 sata), a klirens je bio smanjen (18,6 prema 27,7 L/h).

Klirens olanzapina iz plazme je manji kod starijih u odnosu na mlađe ispitanike, kod žena u odnosu na muškarce, i kod nepušača u odnosu na pušače. Međutim, značaj uticaja životnog doba, pola ili pušenja na klirens i poluvreme eliminacije olanzapina je manji u poređenju sa ukupnom varijabilnošću između pojedinaca.

U studijama kod pripadnika bele rase, japanskog i kineskog porekla nije bilo razlike u farmakokinetičkim parametrima između ove tri populacije.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (uzrasta 13 –17 godina): Farmakokinetika olanzapina je slična kod adolescenata i kod odraslih. U kliničkim studijama, prosečna izloženost olanzapinu je bila otprilike za 27% veća kod adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih uključuju i manju prosečnu telesnu masu a i činjenicu da je među adolescentima bilo manje pušača. Ovakvi faktori verovatno doprinose većoj izloženosti leku, primećenoj kod adolescenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost (pojedinačna doza)

Znaci toksičnosti posle oralne primene kod glodara su karakteristični za snažne neuroleptike i obuhvataju hipoaktivnost, komu, tremor, kloničke konvulzije, salivaciju i smanjenje telesne mase. Medijana letalnih doza kod miševa iznosile su približno 210 mg/kg, a kod pacova 175 mg/kg.

Doze do 100 mg/kg primenjene jednokratno kod pasa, su se dobro tolerisale, bez zabeleženih smrtnih ishoda. Klinički znaci su obuhvatali sedaciju, ataksiju, tremor, povećanu srčanu frekvencu, otežano disanje, miozu i anoreksiju. Kod majmuna, jednokratna primena olanzapina u dozama do 100 mg/kg, dovodila je do prostracije, a veće doze poremećaj svesti (polusvesno stanje).

Toksičnost ponovljenih doza

U studijama sprovedenim na miševima koja su trajala 3 meseca, i studijama na pacovima i psima u trajanju do 1 godine, predominantni zabeleženi efekti bili su depresija CNS-a, antiholinergički efekti i periferni hematološki poremećaji. Takođe, uočeno je da je došlo do pojave tolerancije na CNS depresiju. Parametri rasta su pri velikim dozama bili smanjeni. Reverzibilni efekti koji su u vezi sa povećanim koncentracijama prolaktina kod pacova, obuhvataju smanjenje mase ovarijuma i uterusa i morfološke promene u vaginalnom epitelu i u mlečnim žlezdama.

Hematološka toksičnost

Dejstva na hematološke parametre primećeni su kod svake vrste, uključujući dozno-zavisno smanjenje broja cirkulišućih leukocita kod miševa i nespecifično smanjenje broja cirkulišućih leukocita kod pacova; međutim, nije bilo dokaza o citotoksičnim efektima na koštanu srž.

Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija i anemija su zabeleženi kod nekoliko pasa, koji su dobijali 8 do 10 mg/kg/dnevno (ukupna izloženost olanzapinu [površina ispod krive, PIK] je 12 do 15 puta veća, nego kod ljudi kada im se daje u dozi od 12 mg). Kod pasa sa citopenijom nisu zabeležena neželjena dejstva na progenitorske i proliferativne ćelije koštane srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin ne izaziva teratogena dejstva. Sedacija je uticala na sposobnost parenja mužjaka pacova. Promene u estrusnom ciklusu su se javile nakon doze od 1,1 mg/kg (tri puta veća doza od maksimalne doze kod ljudi), a promene reproduktivne sposobnosti pacova su zabeležene nakon doze od 3 mg/kg (devet puta veće od maksimalne doze kod ljudi). Kod mladunaca pacova na olanzapinu, zabeležena su kašnjenja u fetalnom razvoju i prolazna smanjena aktivnost potomstva.

Mutagenost

Olanzapin nije ispoljio mutageni ili klastogeni potencijal, na osnovu standardnih testova koji uključuju testove bakterijskih mutacija i *in vitro* i *in vivo* testove na sisarima.

Kancerogenost

Na osnovu ispitivanja na miševima i pacovima, zaključeno je da olanzapin ne poseduje karcinogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

laktoza, bezvodna;

celuloza, mikrokristalna (PH-112);

skrob, preželatinizovan;

talk;

magnezijum-stearat.

Omotač:

hipromeloza (5 cP);
hidroksipropilceluloza;
titan-dioksid (E 171);
talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30° C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Treana, 5 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje leka je blister (oPA/Al/PVC-Al) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Treana, 10 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje leka je blister (oPA/Al/PVC-Al) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Vršac, Beogradski put bb

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Treana, 5 mg, film tablete:

Broj poslednje obnove dozvole: 000025557 2024

Treana, 10 mg, film tablete:

Broj poslednje obnove dozvole: 000025688 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U

PROMET

Datum prve dozvole: 10.9.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.12.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2024.