

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OLAXİNN 10 mg ağızda dağılan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Olanzapin 10.00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 121.20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda Dağılan Tablet

Sarı renkli, yuvarlak, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

Olanzapin, şizofreni grubu psikotik bozuklukların tedavisinde endikedir.

Olanzapin, başlangıç tedavisine yanıt vermiş hastaların idame tedavisinde klinik düzelmenin sağlanmasında etkilidir.

Bipolar bozuklukta olanzapin, orta derece ile ağır manik dönemlerin tedavisinde ve reküransların önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Şizofreni: Olanzapinin önerilen başlangıç dozu günde 10 mg'dır.

Manik dönem: Başlangıç dozu, monoterapide genellikle günde tek doz uygulanan 15 mg veya kombinasyon tedavisinde günde 10 mg.

Bipolar bozuklukta reküransın önlenmesi: Önerilen başlangıç dozu günde 10 mg'dır. Manik dönem tedavisi için olanzapin kullanan hastalarda, reküransın önlenmesi için tedaviye aynı dozda devam edilmelidir. Eğer yeni bir manik, mikst ya da depresif dönem olursa, gerektiği şekilde doz ayarlaması ve klinik olarak endike olduğu şekilde duygudurum semptomları için ek tedavi ile olanzapin tedavisine devam edilmelidir.

Şizofreninin, manik dönemlerin ve bipolar bozuklukta reküransın önlenmesi tedavisi sırasında, günlük doz, kişisel klinik duruma bakılarak günde 5-20 mg arasında ayarlanabilir. Önerilen başlangıç dozundan daha yüksek bir doza, yalnızca klinik olarak uygun şekilde yeniden değerlendirme yapıldıktan sonra geçilmeli ve artış, doz aralıkları 24 saatten kısa olmayacak şekilde yapılmalıdır. Olanzapinin emilimi yiyeceklerden etkilenmediği için, aç veya tok karnına verilebilir. Olanzapinin kullanımı kesilirken, kademeli doz azaltımına gidilmelidir.

Uygulama şekli:

OLAXINN, ağıza yerleştirildikten sonra tükürük içerisinde kısa sürede dağılır ve kolaylıkla yutulabilir. Ağıza yerleştirilmiş olan tabletin ağızdan çıkarılması kolay değildir. Ağızda dağılılabılır tablet kırılğan yapıda olduğu için, blister ambalajından çıkarıldıktan hemen sonra alınmalıdır. Başka bir seçenek de tabletin kullanımdan hemen önce bir bardak suda ya da uygun nitelikteki başka bir içecek (örn. portakal suyu, elma suyu, süt ya da kahve) içerisinde eritilmesidir.

Ağızda dağılılabılır olanzapin tabletleri ile film kaplı olanzapin tabletleri biyoeşdeğerdir ve emilim hızı ve oranları benzerdir. Ağızda dağılılabılır olanzapin tabletleri, film kaplı tabletlerin yerine kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Bu hastalar için daha düşük bir başlangıç dozu (5 mg/gün) uygulanmalıdır. Orta derecede karaciğer yetmezliği (siroz, Child Pugh, sınıf A ve B) olan hastalarda, başlangıç dozu 5 mg olmalıdır ve doz dikkatle arttırılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle 18 yaşın altında olan çocuklarda olanzapin kullanılması tavsiye edilmemektedir. Ergenlerde yapılan kısa dönem çalışmalarında, bu hastalardaki kilo alımı, lipid ve prolaktin değişikliklerinin yetişkin hastalarla yapılan çalışmalardan daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Geriyatrik popülasyon: Rutin olarak daha düşük bir başlangıç dozu (5 mg/gün) endike değildir, ancak 65 yaş ve üstündekilerde, klinik özellikleri gerektirdiğinde düşünülmelidir.

Diğer

Cinsiyet: Erkek hastalara kıyasla kadın hastalarda, başlangıç dozu ve doz aralığının rutin olarak değiştirilmesi gerekmemektedir.

Sigara içenler:

Sigara içen hastalarla içmeyenler kıyaslandığında, başlangıç dozu ve doz aralığının rutin olarak değiştirilmesi gerekmemektedir.

Metabolizmayı yavaşlatan (kadın cinsiyeti, geriyatrik, sigara içmeme durumu) birden fazla etkenin varlığı durumunda, başlangıç dozunun azaltılması düşünülmelidir. Bu tip hastalarda doz arttırılması gerektiğinde dikkatli davranılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Olanzapin, bilinen dar açılı glokom riski olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antipsikotik tedavisi sırasında, hastanın klinik durumundaki iyileşme birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir. Bu süre zarfında hastalarla yakından ilgilenilmelidir.

Demansa bağlı psikoz ve/veya davranış bozukluğu

Olanzapin demansa bağlı psikoz ve/veya davranış bozukluklarının tedavisi için onaylanmamıştır ve bu grup hastalarda mortalite ve serebrovasküler olay riskindeki artış nedeniyle kullanılışı önerilmemektedir. Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır. Demansa bağlı psikoz ve/veya davranış bozukluğu olan yaşlı hastalarda (ortalama yaş 78) yürütülen plasebo kaynaklı klinik araştırmalarda (6-12 hafta süreyle), olanzapinle tedavi edilen hastalardaki ölüm insidansı, plasebo verilen hastalara göre 2 kat daha yüksek olmuştur (sırasıyla %3.5 ve %1.5). Ölüm insidansındaki artış, olanzapin dozu (ortalama günlük doz 4.4 mg) veya tedavi süresi ile ilişkili değildir. Olanzapin kullanımıyla mortalitede artış görülen hasta popülasyonunda altta yatan risk faktörleri arasında, 65 yaş üstünde olma, disfaji, sedasyon, malnutrisyon ve dehidrasyon, pulmoner sorunların varlığı (ör.aspirasyonlu veya aspirasyonsuz pnömoni) veya birlikte benzodazepin kullanımı bulunmaktadır. Ancak ölüm insidansı, bu risk faktörlerinden bağımsız olarak, olanzapin ile tedavi edilen hastalarda plasebo verilen hastalardan daha yüksektir.

Aynı klinik çalışmalarda, ölüm de dahil olmak üzere, serebrovasküler advers olaylar(ör.inme, geçici iskemik atak) bildirilmiştir. Serebrovasküler advers olaylarda, olanzapinle tedavi edilen hastalarada plasebo alan hastalara göre 3 kat artış olmuştur (sırasıyla %1.3 e karşılık %0.4). Serebrovasküler advers etki görülen, olanzapin ve plasebo alan hastaların tümü önceden var olan risk faktörüne sahiptir.75 yaş üzerinde olma ve vasküler/mikst tip demans, olanzapin tedavisi ile ilişkili serebrovasküler advers olaylar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda, olanzapinin etkinliği kanıtlanmamıştır.

Parkinson hastalığı

Parkinson hastalarında dopamin agonistlerinin yol açtığı psikozun tedavisinde olanzapin kullanımı önerilmemektedir. Klinik çalışmalarda, olanzapin kullanan hastalarda, Parkinson semptomlarında

kötüleşme ve halüsinasyonlar plasebo kullananlara göre çok yaygın ve daha sık bildirilmiş (bkz. bölüm 4.8) ve psikotik semptomların tedavisinde olanzapin plasebodan daha etkili bulunmamıştır. Bu çalışmalarda, hastaların başlangıçta anti-Parkinson ilaçlarının en düşük etkin dozunda stabil kalmaları ve çalışma boyunca aynı anti-Parkinson ilacında (dopamin agonisti) ve dozunda kalmaları istenmektedir. Olanzapin, 2.5 mg/gün ile başlanmış ve araştıracının kararına göre maksimum 15 mg/gün'lük doza titre edilmiştir.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

NMS, antipsikotik ilaç tedavisiyle ilişkili potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur. Seyrek sayıdaki NMS vakasının, olanzapin alımıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. NMS'nin klinik belirtileri hiperpireksi, adale sertliği, zihinsel durum değişikliği ve otonom dengesizliktir (düzensiz nabız veya tansiyon, taşikardi, diaforez ve kardiyak ritim bozukluğu). Ek belirtiler olarak yükselmiş kreatinin fosfokinaz, miyoglobülin (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği sayılabilir. Eğer hasta NMS'yi gösteren belirti ve semptomlar gösterirse veya NMS'ye ait ek klinik belirtiler olmaksızın açıklanamayan yüksek ateş görülüyorsa, olanzapin dahil tüm antipsikotik ilaçlar kesilmelidir.

Hiperglisemi ve Diyabet

Nadiren ketoasidoz veya koma ile bağlantılı hiperglisemi ve/veya diyabetin alevlenmesi veya gelişmesi, bazı ölümcül vakalar da dahil olmak üzere çok seyrek olarak bildirilmiştir. Bazı vakalarda önceden kilo artışı olmasının kolaylaştırıcı bir faktör olabileceği bildirilmiştir. Özellikle diyabetik hastalarda ve diabetes mellitus gelişmesi için risk faktörleri taşıyan regüler glukoz kontrolü önerilen hastalarda uygun klinik izleme önerilmektedir.

Lipid değişiklikleri

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda olanzapinle tedavi edilen hastalarda lipidlerde istenmeyen değişiklikler gözlenmiştir. Özellikle dislipidemik hastalar ve lipid bozukluğu gelişme riski olan hastalarda, klinik olarak uygun olduğu şekilde lipid değişiklikleri kontrol edilmelidir.

Antikolinerjik aktivite

Olanzapin, *in vitro* antikolinerjik aktivite gösterirken, klinik çalışmalar süresince bağlantılı olayların insidansının düşük olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar, eşlik eden hastalıkları olanlarda olanzapin kullanımına ait klinik deneyim sınırlıysa da, prostat hipertrofisi veya parolitik ileusu ve ilişkili durumları olan hastalarda dikkatle reçete edilmesi önerilir.

Hepatik fonksiyon

Özellikle tedavinin başlangıcında, karaciğer transaminazlarında [alanin transferaz (ALT), aspartat transferaz (AST)], geçici asemptomatik artışlar yaygın olarak görülmüştür. Yükselen ALT ve/veya AST'si olan hastalarda, karaciğer yetmezliği belirtisi ve semptomları olan hastalarda, sınırlı karaciğer işlevsel rezervi ile ilişkili altta yatan hastalığı olanlarda ve potansiyel olarak hepatotoksik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında artan ALT ve/veya AST vakaları takip edilmeli ve dozun azaltılması düşünülmelidir. Hepatit teşhisi konan vakalarda (hepatoselüler, kolestatik veya mikst karaciğer hasarı dahil) olanzapin tedavisi kesilmelidir.

Nötropeni

Herhangi bir sebeple düşük lökosit ve/veya nötrofil sayımı olan hastalarda, nötropeniye yol açtığı bilinen ilaçları kullanan hastalarda, geçmişinde ilaca bağlı gelişmiş kemik iliği depresyonu/toksisitesi olan hastalarda, beraberindeki bir hastalık, radyasyon tedavisi veya kemoterapi nedeniyle kemik iliği depresyonu olan hastalarda ve hipereozinofilik durumları veya miyeloproliferatif hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Olanzapinle birlikte valproat kullanıldığında yaygın olarak nötropeni bildirilmiştir.

Tedavinin kesilmesi

Olanzapin aniden kesildiğinde terleme, insomnia, tremor, anksiyete, bulantı veya kusma gibi akut semptomlar çok seyrek olarak (< %0.01) bildirilmiştir.

QT aralığı

Klinik çalışmalarda, klinik olarak anlamlı QTc uzamaları (Fridericia QT düzeltmesi – başlangıç QTcF < 500 milisaniye olan hastaların başlangıçtan sonraki herhangi bir zamanda [QTcF] ≥ 500

milisaniye), olanzapin ile tedavi edilen hastalarda yaygın değildir (%0.1 - %1) ve ilişkili kardiyak olaylarda plaseboya göre anlamlı fark bulunmamaktadır. Buna rağmen, diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi olanzapin, özellikle konjenital uzun QT sendromu, konjestif kalp yetmezliği, kalp hipertrofisi, hipokalemi veya hipomagnezemi olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, QTc aralığını artırdığı bilinen ilaçlarla birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Tromboembolizm

Antipsikotiklerin seyrek olarak venöz tromboembolik olay (VTE) riskine neden olabileceği bildirilmiştir. Olanzapin tedavisi ile venöz tromboembolizm görülmesi arasında bir nedensellik ilişkisi saptanmamıştır. Ancak, şizofrenisi olan hastalarda çoğunlukla venöz tromboembolizm risk faktörleri var olduğundan, hastaların hareketsizliği gibi VTE ile ilgili tüm risk faktörleri belirlenmeli ve önleyici tedbirler alınmalıdır.

Genel SSS aktivitesi

Olanzapinin başlıca santral sinir sistemi (SSS) etkileriyle birlikte, diğer santral etkili ilaçlarla ve alkolle birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. *In vitro* olarak dopamin antagonizması sergilediğinden, olanzapin direkt ve indirekt dopamin agonistlerinin etkisini antagonize edebilir.

Nöbetler

Olanzapin, nöbet geçmişi olan hastalarda veya nöbet eşiğini düşürebilecek faktörlerin görüldüğü hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Olanzapin ile tedavi edilen hastalarda nöbetler seyrek olarak bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda, nöbet öyküsü ya da nöbet oluşumu için risk faktörlerinin olduğu rapor edilmiştir.

Tardif diskinezi

Bir senelik veya daha kısa süreli karşılaştırmalı çalışmalarda, olanzapinle bağlantılı, tedaviyle ortaya çıkan diskinezi insidansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür. Her ne kadar tardif diskinezi riski uzun süre ilaca maruz kalanlarda artıyor olsa da, olanzapin alan hastalarda tardif diskinezi belirti ve semptomları ortaya çıkarsa dozun azaltılması veya ilacın kesilmesi

düşünülmelidir. Bu semptomlar geçici olarak kötüleşebilir ve hatta tedavi kesildikten sonra bile ortaya çıkabilir.

Postüral hipotansiyon

Olanzapinin yaşlılarda kullanımıyla ilgili olarak yapılan klinik çalışmalarda, postüral hipotansiyon seyrek olarak görülmüştür. Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, 65 yaşın üzerindeki hastalarda tansiyonun belirli aralarla ölçülmesi önerilir.

Çocuklar ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanım

Olanzapin, çocuklar ve ergenlerin tedavisinde kullanılmak için endike değildir. 13-17 yaş aralığındaki hastalarda yapılan çalışmalar, kilo alımı, metabolik parametrelerde değişimler ve prolaktin düzeylerinde artışlar dahil, çeşitli istenmeyen etkiler göstermiştir. Bu etkiler ile ilişkili uzun dönem sonuçları çalışılmamıştır ve halen bilinmemektedir.

Her bir ağızda dağılan tablet 121.20 mg Laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans, Lapp laktaz yetmezliği yada glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Olanzapini etkileyen potansiyel etkileşimler:

Olanzapin CYP1A2 ile metabolize olduğundan, bu izoenzimi özellikle indükleyen veya inhibe eden maddeler olanzapinin farmakokinetiğini etkileyebilir.

CYP1A2'nin indüksiyonu:

Olanzapin metabolizması sigara içme ve karbamazepinle indüklenip olanzapin konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir. Olanzapin klerensinde yalnızca hafiften orta dereceye kadar artış gözlenmiştir. Klinik sonuçlar sınırlı olmakla birlikte monitorizasyon tavsiye edilir ve eğer gerekirse olanzapin dozunda artış düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2).

CYP1A2'nin inhibisyonu:

Spesifik CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksaminin, olanzapinin metabolizmasını belirgin bir şekilde inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Fluvoksamini takiben alınan olanzapinin Cmaks'ındaki ortalama artış sigara içmeyen kadınlarda %54, sigara içen erkeklerde %77 olmuştur. Olanzapinin ortalama EAA artışı, sırasıyla %52 ve %108 olmuştur.

Fluvoksamin veya siprofloksasin gibi herhangi bir CYP1A2 inhibitörü kullanımında daha düşük bir olanzapin başlangıç dozu düşünülmelidir. CYP1A2 inhibitörü ile tedaviye başlanırsa, olanzapin dozunun azaltılması düşünülebilir.

Azalmış biyoyararlanım:

Aktif kömür oral olanzapin biyoyararlanımını %50-60 azalttığı için, olanzapinden en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Fluoksetin (CYP2D6 inhibitörü), tek doz kullanılan antiasit (alüminyum, magnezyum) veya simetidin olanzapinin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilemediği bulunmuştur.

Olanzapinin diğer ilaçları etkileme potansiyeli:

Olanzapin, dopamin agonistlerin direkt ve indirekt etkilerini antagonize edebilir.

Olanzapin, in vitro olarak ana CYP450 izoenzimlerini inhibe etmez (ör. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Böylece, in vivo çalışmalarda doğrulandığı gibi, belirtilen etkin maddelerde herhangi bir metabolizma inhibisyonu olmadığından özel bir etkileşim beklenmez. Bu çalışmalarda trisiklik antidepresan (çoğunlukla CYP2D6 yolu), varfarin (CYP2C9), teofilin (CYP1A2) ya da diazepam (CYP3A4 ve 2C19)' la metabolizma inhibe olmamıştır.

Lityum veya biperidenle birlikte uygulandığında olanzapin etkileşim göstermemiştir. Valproatın plazma seviyelerinin terapötik olarak izlenmesi, eşzamanlı olanzapin kullanımına başladıktan sonra valproat dozunun ayarlanması gerekmediğini göstermiştir.

SSS ilaçları

SSS depresyonuna neden olan ilaçları kullanan hastalarda ve alkol kullananlarda dikkatli olunmalıdır.

Olanzapinin Parkinson hastası ve demansı olan hastalarda anti-Parkinson ilaçları ile birlikte kullanımı önerilmez (bkz bölüm 4.4).

QTc aralığı

Olanzapinin, QTc aralığını artırdığı bilinen ilaçlar ile beraber kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategori: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışma bulunmamaktadır. Hastalar olanzapin tedavisi sırasında gebe kalırlarsa veya gebe kalmaya niyetleri varsa doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Olanzapinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde olanzapin kullanan annelerin yeni doğan çocuklarında titreme, hipertoni, letarji ve uyku hali çok nadir spontan olarak bildirilmiştir.

OLAXİNN, gerekli olmadıkça (yalnızca fetüse olabilecek potansiyel riskine karşın potansiyel yararları düşünülerek) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Olanzapin anne sütünde, OLAXİNN' in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

Sağlıklı kadınlar ile yapılan emzirme ile ilgili bir çalışmada, kararlı durumdaki ortalama yeni doğan maruziyetinin (mg/kg), anneye uygulanan olanzapin dozunun (mg/kg) %1.8'i olduğu tahmin edilmektedir. OLAXİNN ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlar üzerinde ya da klinik dışı üreyebilirlik çalışmalarından elde edilmiş veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilere yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Olanzapin somnolans ve baş dönmesine neden olabileceğinden, hastalar motorlu araçlar da dahil makine kullanımı sırasında dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yetişkinler

Klinik çalışmalarda, olanzapin kullanımı ile ilişkili olarak en sık (hastaların \geq %1'i) olarak görülen istenmeyen etkiler somnolans ve kilo alımı, eozinofili, prolaktin, kolesterol, glukoz ve trigliserit düzeylerinde artış (bkz. Bölüm 4.4), glukozüri, iştah artışı, baş dönmesi, akatizi, parkinsonizm (bkz. Bölüm 4.4), diskinezi, ortostatik hipotansiyon, antikolinergik etkiler, hepatik transaminazlarında geçici asemptomatik artışlar, döküntü, asteni, yorgunluk ve ödemdir.

Aşağıda listelenen istenmeyen etkiler, MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık olarak verilmiştir ve spontan advers etki bildirimleri ve klinik araştırmalardaki laboratuvar araştırmalarına dayanmaktadır.

Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila <1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (\leq 1/10.000) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Eozinofili

Yaygın olmayan: Lökopeni, nütropeni

Bilinmiyor: Trombositopeni

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Kilo alımı¹

Yaygın: Kolesterol düzeylerinde artış^{2,3}, glukoz düzeylerinde artış⁴, trigliserit düzeylerinde artış^{2,5}, glukozüri, iştah artışı

Bilinmiyor: Bazı ölümcül vakalar dahil olmak üzere, nadiren ketoasidoz veya koma ile bağlantılı diyabetin alevlenmesi veya gelişmesi(bkz.Bölüm 4.4), hipotermi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans, baş ağrısı (plaseboya eşit veya daha az)

Yaygın: Baş dönmesi, akatizi⁶, parkinsonizm⁶, diskinezi⁶

Bilinmiyor: Çoğunda nöbet öyküsü ya da nöbet oluşumu için risk faktörleri olan vakalarda nöbetler Nöroleptik malign sendrom (bkz.Bölüm 4.4.), distoni (okülogirasyon dahil), tardif diskinezi, ilacı bırakma sendromları⁷

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi, QTc uzaması (bkz.Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Ventriküler taşikardi/fibrilasyon, ani ölüm (bkz.Bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Bilinmiyor: Tromboembolizm (pulmoner embolizm ve derin ven trombozu dahil)

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Kabızlık ve ağız kuruluğu dahil olmak üzere hafif ve geçici antikolinergik etkiler, hazımsızlık

Bilinmiyor: Pankreatit

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın: Karaciğer transaminazlarında (ALT, AST) özellikle erken tedavide asemptomatik geçici yükselmeler (bkz.Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Hepatit (hepatoselüler, kolestatik ve mikst karaciğer hasarı dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Işığa duyarlılık reaksiyonu alopesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Üriner tutukluk

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Bilinmiyor: Priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Asteni, yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Kaslarda zayıflık, Göğüs ağrısı

Araştırmalar

Çok yaygın: Plazma prolaktin düzeylerinde artış⁸

Yaygın olmayan: Yüksek kreatin fosfokinaz, toplam bilirubin düzeyinde artış

Bilinmiyor: Alkalen fosfataz düzeyinde artış

¹ Bütün başlangıç Vücut Kitle İndeksi (BMI) kategorilerinde klinik olarak belirgin kilo artışı görülmüştür.

Başlangıç vücut ağırlığına göre \geq %7 kilo artışı çok yaygın, başlangıç vücut ağırlığına göre \geq %15 kilo artışı da yaygın olarak görülmüştür. Uzun süreli maruziyette, başlangıç vücut ağırlığına göre \geq %25 kilo artışı çok yaygındır.

² Başlangıçta lipid disregülasyonu bulgusu bulunmayan hastaların açlık lipid değerlerindeki (toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritler) ortalama artışlar daha yüksek olmuştur.

³ Sonradan yüksek seviyelere çıkan (\geq 6.2 mmol/l) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri ($<$ 5.17 mmol/l) için izlenmiştir. Açlık toplam kolesterol değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden (\geq 5.17 - $<$ 6.2 mmol/l), yüksek değerlere (\geq 6.2 mmol/l) kadar değişimi çok yaygındır.

⁴ Sonradan yüksek seviyelere çıkan (\geq 7 mmol/l) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri ($<$ 5.56 mmol/l) için izlenmiştir. Açlık glukoz değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden (\geq 5.56 - $<$ 7 mmol/l), yüksek değerlere (\geq 7 mmol/l) kadar değişimi çok yaygındır.

⁵ Sonradan yüksek seviyelere çıkan (\geq 2.26 mmol/l) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri ($<$ 1.69 mmol/l) için izlenmiştir. Açlık trigliserid değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden (\geq 1.69 - $<$ 2.26 mmol/l), yüksek değerlere (\geq 2.26 mmol/l) kadar değişimi çok yaygındır.

⁶ Klinik çalışmalarda, olanzapin ile tedavi edilen hastalarda parkinsonizm ve distoni insidansı sayısal olarak plasebo verilenlere göre daha fazladır ancak istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildir. Olanzapin ile tedavi edilen hastalarda parkinsonizm, akatizi ve distoni insidansı, titre edilmiş haloperidol dozları alan hastalardan daha azdır. Bireylerin önceden var olan akut ve tardif ekstrapiramidal hareketleri geçmişi hakkında detaylı bilgi olmadığı durumda, olanzapinin daha az tardif diskinezi ve/veya diğer tardif ekstrapiramidal sendromlar yarattığı sonucuna varılamaz.

⁷ Olanzapin aniden kesildiğinde terleme, insomnia, tremor, anksiyete, bulantı veya kusma gibi akut semptomlar bildirilmiştir.

⁸ Jinekomasti, galaktore ve memede büyüme gibi ilişkili klinik belirtilerle nadiren karşılaşılmıştır. Hastaların çoğunda tedaviye devam edildiğinde normal düzeye dönmüştür.

Uzun süreli maruziyet (en az 48 hafta)

Kilo artışı, glukoz, toplam/LDL/HDL kolesterol veya trigliseritlerinde advers, klinik olarak anlamlı değişiklikler olan hastaların oranı zaman içinde artmıştır. 9-12 aylık tedaviyi tamamlayan yetişkin hastalarda ortalama kan glukozu artış hızı yaklaşık 4-6 ay sonra yavaşlamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Demansı olan yaşlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda olanzapin tedavisi, ölüm ve serebrovasküler advers olayların plaseboya göre daha yüksek insidansı ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bu hasta grubunda, olanzapin kullanımı ile ilişkilendirilen ve çok yaygın görülen istenmeyen etkiler yürümede anormallik ve düşmelerdir. Pnömoni, vücut sıcaklığında artış, letarji, eritem, görsel halüsinasyonlar ve üriner inkontinans yaygın olarak görülmüştür. Parkinsonla ilişkili ilaca bağlı (dopamin agonistleri) psikoza bulunan hastaların katıldığı klinik çalışmalarda, Parkinson semptomlarında kötüleşme ve halüsinasyonlar çok yaygın olarak ve plaseboya göre daha sık bildirilmiştir.

Bipolar mani hastalarında yapılan bir klinik çalışmada, olanzapinin valproatla birlikte kullanımı, %4.1 oranında nötropeniye neden olmuştur; bu duruma katkıda bulunan olası bir faktör yüksek plazma valproat düzeyleri olabilir. Olanzapinin lityum veya valproatla birlikte kullanımı tremor, ağız kuruluğu, iştah artışı ve kilo alımı seviyelerinde artışa (\geq %10) neden olmuştur. Konuşma bozukluğu da yaygın olarak bildirilmiştir. Olanzapinin lityum veya divalproeksle birlikte kullanıldığı tedaviler boyunca hastaların %17.4'ünde, akut tedavi (6 haftaya kadar) boyunca başlangıç kilosuna göre \geq %7 artış gözlenmiştir. Bipolar bozukluğu olan hastalarda reküransın önlenmesi için uzun süreli olanzapin tedavisi (12 aya kadar), hastaların %39.9'unun kilosunda başlangıç kilolarına göre \geq %7 artış ile ilişkilendirilmiştir.

Çocuklar ve ergenler

Olanzapin, çocuklar ve 18 yaş altındaki ergen hastaların tedavisi için endike değildir. Ergenler ve yetişkinlerin karşılaştırılması için hiçbir çalışma tasarlanmamış olmasına rağmen, ergen çalışmalarından elde edilen veriler, yetişkin çalışmalarından elde edilenler ile karşılaştırılmıştır. Aşağıdaki tablo, yetişkin hastalara kıyasla ergen hastalarda (13-17 yaş) daha fazla sıklıkta rapor edilen veya sadece ergen hastalar ile yapılan kısa süreli klinik çalışmalarda bildirilen advers etkileri özetlemektedir. Klinik olarak anlamlı kilo artışının (\geq %7) ergen hasta popülasyonunda benzer maruziyete tabi kalan yetişkinlere kıyasla daha sık meydana geldiği görülmüştür. Kilo artışının ve klinik olarak anlamlı kilo artışı yaşayan ergen hastaların oranı, kısa süreli maruziyete kıyasla uzun süreli maruzitte (en az 24 hafta) daha büyük olmuştur.

Her sıklık grubu içinde belirtilen advers etkiler azalan ciddiyete göre sıralanmıştır. Sıklık terimleri: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları Çok yaygın: Kilo alımı ⁹ , trigliserit düzeylerinde artış ¹⁰ , iştah artışı Yaygın: Kolesterol düzeylerinde artış ¹¹
Sinir sistemi bozuklukları Çok yaygın: Sedasyon (hipersomnia, letarji, somnolans dahil)
Gastrointestinal bozukluklar Yaygın: Ağız kuruluğu
Hepato-bilier bozukluklar Çok yaygın: Karaciğer transaminazlarında (ALT / AST; bkz. bölüm 4.4) yükselmeler
Araştırmalar Çok yaygın: Toplam bilirubin düzeyinde düşüş, GGT düzeyinde artış, plazma prolaktin düzeylerinde artış ¹²

⁹ Başlangıç vücut ağırlığına (kg) göre $\geq 7\%$ kilo artışı çok yaygın, başlangıç vücut ağırlığına göre $\geq 15\%$ kilo artışı da yaygın olarak görülmüştür. Uzun süreli maruziyette (en az 24 hafta), ergen hastaların başlangıç vücut ağırlıklarına göre yaklaşık yarısında $\geq 15\%$ ve neredeyse üçte birinde $\geq 25\%$ kilo artışı olmuştur. Ergen hastalar içinde en fazla kilo artışı yüksek kilolu veya obezite sınırında olanlarda olmuştur.

¹⁰ Sonradan yüksek seviyelere çıkan (≥ 1.467 mmol/l) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri (< 1.016 mmol/l) için izlenmiştir. Açlık trigliserid değeri başlangıçtaki sınır değerlerden, ($\geq 1.016 - < 1.467$ mmol/l), yüksek değerlere (≥ 1.467 mmol/l) kadar değişmiştir.

¹¹ Sonradan yüksek seviyelere çıkan (≥ 5.17 mmol/l) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri (< 4.39 mmol/l) için izlenmiştir. Açlık toplam kolesterol değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden ($\geq 4.39 - < 5.17$ mmol/l), yüksek değerlere (≥ 5.17 mmol/l) kadar değişimi çok yaygındır.

¹² Plazma prolaktin düzeylerindeki artış yetişkin hastaların %47.4'ünde rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Doz aşımı durumunda sık sık rastlanan semptomlar (> %10 insidans); taşikardi, ajitasyon/saldırganlık, konuşma bozukluğu, çeşitli ekstrapiramidal semptomlar ve sedasyondan komaya kadar değişen azalmış bilinç seviyesidir.

Doz aşımının tıbbi olarak önemli diğer belirtileri; deliryum, konvülziyon, koma, olası nöroleptik malign sendrom, solunum depresyonu, aspirasyon, hipertansiyon veya hipotansiyon, kardiyak aritmi (aşırı doz vakalarının < %2'sinde) ve kalp durması bulunmaktadır. 450 mg gibi düşük akut doz aşımı durumunda ölümcül sonuçlar bildirilmesine karşın, 1500 mg akut doz aşımı sonrasında bile hastanın hayatta kaldığı bildirilmiştir.

Tedavi

Olanzapinin spesifik bir antidotu yoktur. Kusmaya zorlanma önerilmez. Doz aşımı tedavisinin standart prosedürleri önerilebilir (örn. gastrik lavaj, aktif kömür uygulaması). Aktif kömürün birlikte uygulanması ile olanzapinin biyoyararlanımı %50-60 oranında azalmıştır.

Hipotansiyonun ve dolaşım yetersizliğinin sebep olduğu kollapsın tedavisi ve solunum fonksiyonunun desteği de dahil olmak üzere, klinik görünümüne bakarak, hayati organ fonksiyonları izlenmeli ve semptomatik tedavi yapılmalıdır. Epinefrin, dopamin ve beta stimülasyon hipotansiyonu kötüleştireceği için, beta-agonist aktivitesi olan diğer semptomimetik bileşikler kullanılmamalıdır. Olası aritmileri yakalayabilmek için kardiyovasküler gözlem gereklidir. Hasta iyileşene kadar yakın tıbbi gözlem ve izleme sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler

ATC Kodu: N05A H03

Olanzapin, bir seri reseptör sistemi üzerinde geniş farmakolojik profil sergileyen, antipsikotik, antimanik ve duygudurum dengeleyici bir ajandır.

Klinik öncesi çalışmalarda, olanzapin, serotonin 5HT 2A/2C, 5HT 3, 5HT6; dopamin D1, D2, D 3, D4, D5; kolinerjik muskarinik reseptörler m_1 - m_5 ; α_1 adrenerjik ve histamin H1 reseptörleri için geniş bir reseptör aralığına afinite (K_i ; < 100 nM) göstermiştir. Olanzapin, in vitro olarak dopamin D2 reseptörlerinden çok serotonin 5HT2'ye afinite ve in vivo olarak D2 aktivitesinden çok daha fazla 5HT2 aktivitesi göstermiştir. Elektrofizyolojik çalışmalar, olanzapinin motor fonksiyonla ilgili striatal (A9) yollarda az etki gösterirken, selektif olarak mezolimbik (A10) dopaminerjik nöronların ateşlenmesini azalttığını ortaya koymuştur. Olanzapin, motor yan etkilerin göstergesi olan katalepsinin oluşması için gerekenin altındaki dozlarda, antipsikotik aktivitenin bir belirteci olan şartlanmış kaçınma yanıtını azaltır. Diğer bazı antipsikotik bileşiklerin aksine, olanzapin "anksiyolitik" teste verilen yanıtı artırır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir tek oral doz (10 mg) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmasında olanzapin, D2 reseptör tutulumuna göre daha yüksek 5HT2A tutulumu oluşturmuştur. İlave olarak, şizofreni hastalarında yapılan bir Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT) görüntüleme çalışması, olanzapine yanıt veren hastaların, klozapine yanıt veren hastalarla kıyaslandığında, başka diğer antipsikotiklere ve risperidona yanıt veren hastalardan daha düşük striatal D2 tutulumuna sahip olduklarını göstermiştir.

Olanzapin, pozitif ve negatif semptomları olan 2900'den fazla şizofreni hastasında yapılan iki plasebo kontrollü çalışmanın ikisinde ve üç karşılaştırmalı kontrollü çalışmanın ikisinde, pozitif semptomlarda olduğu kadar, negatif semptomlarda da anlamlı olarak büyük iyileşmeler sağlamıştır.

Farklı seviyelerde şizofreni, şizoafektif ve ilişkili depresif sendromlar (Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeğinde başlangıç ortalaması 16.6) dahil alakalı bozuklukları olan 1481 hastada yapılan bir çok uluslu, çift-kör, karşılaştırma çalışmasında, başlangıç ve bitiş duygudurum skoru değişikliği amaçlı bir sekonder analiz, olanzapinin (-6.0) haloperidole (-3.1) göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ($p=0.001$) sağladığını göstermiştir.

Bipolar bozukluğun manik ve mikst dönemlerini geçiren hastalarda, manik semptomların azaltılması açısından olanzapin, 3 haftadan sonra hem plasebo, hem de valproat semisodyumdan

(divalproeks) daha üstün etki göstermiştir. Olanzapinin haloperidole karşı uygulandığı karşılaştırmalı bir çalışmada, 6 ve 12 haftada hastaların manik ve depresif semptomlarının semptomatik remisyonunun gerçekleşme oranında benzer etkinliğe sahip oldukları gösterilmiştir. En az 2 hafta boyunca lityum veya valproat tedavisi uygulanan hastalarda, tedaviye 10 mg olanzapin eklenmesi, 6 haftadan sonra mani ve depresyon semptomlarında, valproat ve lityumun tek başlarına uygulanmasına göre çok daha fazla azalma sağlamıştır.

Olanzapinle elde edilen remisyon ve sonrasında olanzapin ya da plaseboya randomize edilmiş manik dönemdeki hastalarda yapılan 12 aylık bir reküransın önlenmesi çalışmasında olanzapin, bipolar reküransın primer bitiş noktası için plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermiştir. Olanzapin ayrıca, mani veya depresyon reküransının önlenmesinde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj sağlamıştır.

Olanzapin ile birlikte lityumla elde edilen remisyon ve daha sonra tek başına olanzapin ya da lityuma randomize edilmiş manik dönemdeki hastalarda yapılan ikinci bir 12 aylık çalışmada olanzapin (%30.0), istatistiksel olarak bipolar reküransın primer bitiş noktasındaki lityumun (%38.3) altında kalmamıştır ($p=0.055$).

Olanzapin ile birlikte bir duygudurum dengeleyici ilaçla (lityum ya da valproat) stabilize olan manik veya mikst dönemdeki hastalarda yapılan bir 18 aylık birlikte tedavi çalışmasında, sendromik (diagnostik) kriterlere göre tanımlanan bipolar reküransın geciktirilmesinde, olanzapinin lityum veya valproat ile birlikte uzun süreli tedavi, tek başına lityum veya valproata göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük sağlamamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Ergenlerdeki (13-17 yaş) deneyim, 200'den az ergen hastada şizofrenide 6 hafta ve bipolar I bozuklukta 3 hafta olmak üzere kısa dönem etkililik verileri ile sınırlıdır. Olanzapin günde 2.5 mg esnek doz ile kullanılmaya başlanmış ve 20 mg'a artırılmıştır. Olanzapin ile tedavi sırasında, yetişkinler ile kıyaslandığında ergenler anlamlı oranda daha fazla kilo almıştır. Açlık toplam kolesterol, LDL kolesterol, trigliseritler ve prolaktin düzeylerindeki (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8)

değişimlerin büyüklüğü yetişkinlere göre ergenlerde daha fazla olmuştur. Bu etkilerin düzeltilmesine yönelik veri mevcut değildir ve uzun dönem güvenlilik verileri sınırlıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Ağızda dağılabilir olanzapin tabletleri ile film kaplı olanzapin tabletleri biyoeşdeğerdir ve emilim hız ve oranları aynıdır. Ağızda dağılabilir olanzapin tabletleri, film kaplı tabletlerin yerine kullanılabilir.

Emilim:

Olanzapin oral uygulamadan sonra iyi emilir, doruk plazma konsantrasyonlarına 5-8 saatte ulaşır. Emilimi yiyeceklerden etkilenmez. İntravenöz uygulamaya oranla mutlak oral biyoyararlanımı araştırılmamıştır.

Dağılım:

Olanzapinin kan proteinlerine bağlanma oranı 7 ile yaklaşık 1000 ng/ml arasında değişen bir konsantrasyonda;%93 dolaylarında olmuştur. Olanzapin özellikle albümine ve α_1 -asit-glikoproteine bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Olanzapin, konjugatif ve oksidatif yollarla karaciğerde metabolize olur. Dolaşımdaki ana metaboliti, kan beyin engelini aşamayan, 10-N-glukuroniddir. Sitokrom P450-CYP1A2 ve P450-CYP2D6 N-desmetil ve 2-hidroksimetil metabolitlerinin oluşumuna katkıda bulunurlar, her ikisi de hayvan deneylerinde olanzapinden daha az in vivo farmakolojik aktivite göstermiştir. Hakim olan farmakolojik aktivite olanzapinin kendisinden gelir. Oral uygulamadan sonra, sağlıklı vakalarda, olanzapinin ortalama atılım yarı ömrü yaşa ve cinsiyete göre değişmiştir.

Eliminasyon:

Yaşlı olmayan vakalara karşın sağlıklı yaşlılarda (65 ve üstü) ortalama atılım yarı ömrü uzamıştır (33.8 saate karşın 51.8 saat) ve klerens azalmıştır (18.2 L/saate karşın 17.5 L/saat). Yaşlılarda görülen bu farmakokinetik değişkenlik gençlerdekinden farklılık göstermez. Şizofrenisi olan 65 yaşın üstündeki 44 hastada, 5 ile 20 mg/gün arasında uygulanan dozlar dikkat çekici hiçbir yan etki profili sergilememiştir.

Erkek hastalara karşın kadın hastalarda ortalama atılım yarı ömrü daha uzundur (32.3 saate karşın 36.7 saat) ve klerens daha düşüktür (27.3 L/saate karşın 18.9 L/saat). Buna karşın, olanzapin (5-20 mg) kadın hastalarda da (n=467) erkek hastalarda (n=869) olduğu gibi bir güvenlilik profili göstermiştir.

Sağlıklı vakalara karşın böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 10 mL/dak.) ortalama atılım yarı ömründe (32.4 saate karşın 37.7 saat) veya ilacın klerensinde (25.0 L/saate karşılık 21.2 L/saat) anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kütle balans çalışması sonucunda radyoşaretli olanzapinin yaklaşık %57'si, idrarda esas olarak metabolitleri halinde bulunmuştur.

Sigara içen ve hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ortalama atılım yarı ömrü (39.3 saat) uzamış ve klerens (18.0 L/saat) sigara içmeyen sağlıklı vakalara benzer bir şekilde azalmıştır (sırasıyla, 48.8 saat, 14.1 L/saat).

Sigara içenlere karşın sigara içmeyen hastalarda (kadınlar ve erkekler) ortalama atılım yarılanma ömrü uzamış (30.4 saate karşın 38.6 saat) ve klerens azalmıştır (27.7 L/saate karşın 18.6 L/saat).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

5-20 mg doz aralığında olanzapinin plazma konsantrasyonları doğrusaldır ve doz orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş,cinsiyet ve sigara kullanımı

Gençlere karşın yaşlı hastalarda, erkeklere karşın kadınlarda ve sigara içenlere karşın sigara içmeyenlerde olanzapinin plazma klerensi daha düşüktür. Ancak, olanzapinin klerensinin ve yarılanma ömrünün yaş, cinsiyet ve sigara içmenin etkisinin boyutu fertler arasındaki tüm değişkenlikle karşılaştırınca küçüktür.

Irk

Beyaz, Japon ve Çinli hastalarda yapılan bir klinik çalışmada, üç popülasyon arasında farmakokinetik parametrelerde bir farklılık olmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Ergenler (13-17 yaş): Olanzapinin ergenler ve yetişkinlerdeki farmakokinetiği benzerdir. Klinik çalışmalarda, ergenlerdeki ortalama olanzapin maruziyeti yaklaşık %27 daha yüksektir. Ergenler ve yetişkinler arasındaki demografik farklılıklara daha düşük ortalama vücut ağırlığı dahildir ve ergenlerin birkaç tanesi sigara kullanmaktaydı. Bu tip faktörlerin, ergenlerde gözlenen daha yüksek ortalama maruziyete olası katkısı vardır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut (tek - doz) toksisite

Kemirgenlerdeki oral toksisite bulguları, güçlü nöroleptik bileşiklerde gözlenen etkilerle uyumludur: hipoaktivite, koma, tremor, klonik konvülsiyonlar, salivasyon ve kilo alımında baskılanma. Medyan letal dozlar yaklaşık 210 mg/kg (fareler) ve 175 mg/kg (sıçanlar) olarak bulunmuştur. Köpekler, 100 mg/kg'a kadar olan dozları mortalite olmadan tolere edebilmiştir. Klinik bulgular arasında sedasyon, ataksi, tremor, kalp atım hızında artış, solunum güçlüğü, miyozis ve anoreksi bulunmaktadır. Maymunlarda 100 mg/kg'a kadar olan oral dozlar aşırı bitkinliğe ve daha yüksek dozlarda bilinç bulanıklığına neden olmuştur.

Tekrarlanan – doz toksisite

Farelerde 3 aya kadar, sıçan ve köpeklerde ise 1 yıla kadar sürdürülen çalışmalarda gözlenen başlıca etkiler SSS depresyonu, antikolinerjik etkiler ve periferik hematolojik bozukluklardır. SSS depresyonuna karşı tolerans gelişmiştir. Yüksek dozlarda büyüme parametreleri azalmıştır. Sıçanlarda prolaktin düzeyindeki artışla uyumlu reversibl etkiler arasında over ve rahim ağırlığında azalma, vajinal epitelde ve meme bezlerinde morfolojik değişiklikler bulunmaktadır.

Hematolojik toksisite

Her türde hematolojik parametreler üzerinde etkiler gözlenmiştir. Bunlar arasında farelerin dolaşımdaki lökosit sayısında azalma ve sıçanların dolaşımlarındaki lökositlerde spesifik olmayan azalmalar bulunmaktadır; ancak kemik iliği toksisitesini düşündüren herhangi bir bulguyla karşılaşılmemiştir. Günde 8 ya da 10 mg/kg olanzapin ile tedavi edilen birkaç köpekte reversibl nötropeni, trombositopeni ya da anemi gelişmiştir (maruz kalınan toplam olanzapin miktarı [eğri altında kalan alan] 12 mg'lık doz verilen bir erkek hasta ile karşılaştırıldığında 12- 15 kez daha yüksektir). Sitopenik köpeklerde, kemik iliğindeki progenitör hücrelerde ya da proliferasyon halindeki hücreler üzerinde olumsuz etki gözlenmemiştir.

Üreme toksisitesi

Olanzapin teratojenik aktivite göstermemiştir. Sedasyon, erkek sıçanların cinsel becerisini etkilemiştir. Sıçanlarda 1.1 mg/kg dozlar (maksimum insan dozunun 3 katı) östrojen ile ilgili siklusları etkilemiştir. 3 mg/kg (maksimum insan dozunun 9 katı) dozlar, sıçanlarda üreme parametrelerini etkilemektedir. Olanzapin verilen sıçanların yavrularında fetal gelişimde gecikme ve yavruların bedensel aktivite düzeylerinde geçici azalma saptanmıştır.

Mutajenite

Olanzapin hiç bir standart testte mutajenik ya da klastojenik etkiler göstermemiştir. Bu testler arasında bakteriyel mutasyon testleri ve *in vitro* ve *in vivo* memeli testleri de bulunmaktadır.

Karsinojenite

Sıçan ve farelerde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarına göre, olanzapinin karsinojenik olmadığı sonucuna varılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon

Laktoz monohidrat

Kolloidal silikon dioksit

Hidroksipropil selüloz (Klucel LF)

Nane tozu (tat maddesi)

Talk

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tablet içeren alüminyum/alüminyum blister, hasta kullanma talimatı ile birlikte kutuda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349-Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

224/ 21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.04.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-