

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OLNEGİS 10 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablette 10 mg olanzapine eşdeğer 14.06 mg olanzapin dihidroklorür trihidrat bulunur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (81.97 mg).

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet.

Bir yüzünde stilize E yazısı ve 404 işareti bulunan, sarı, yuvarlak, bikonveks film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler ve 13-17 yaş arası ergenlerde: 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 bipolar bozuklukta reküransların önlenmesinde endikedir.

Hekimler 13-17 yaş arası ergenler için alternatif tedaviler arasında karar verirken, kilo artışı ve hiperlipidemi için artan potansiyeli de (lipid ve prolaktin değişikliklerinin yetişkin hastalara yapılan çalışmalardan daha fazla olduğu bildirilmiştir) göz önünde bulundurmalıdır. Hekimler ergenlere bu ilacı verirken potansiyel uzun dönem riskleri de dikkate almalıdır. Bu durum bir çok vakada hekimleri öncelikli olarak diğer ilaçları kullanmaya yönlendirebilir.

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 halinde uygulanan 15mg veya kombinasyon tedavisinde günde 10 mg'dır (bkz. bölüm 5.1).

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 belirtileri için ek tedavi ile olanzapin tedavisine devam edilmelidir.

Şizofreninin, manik dönemlerin ve bipolar bozuklukta reküransın önlenmesi tedavisi sırasında, günlük doz, kişisel klinik durumuna bakılarak günde 5-20 mg arasında ayarlanabilir. Önerilen başlangıç dozundan daha yüksek bir doza yalnızca klinik olarak uygun şekilde yeniden değerlendirme yaptıktan sonra geçilmeli ve artış, doz aralıkları 24 saatten kısa olmayacak şekilde yapılmalıdır.

Olanzapinin emilimi yiyeceklerden etkilenmediği için, aç veya tok karnına verilebilir. Olanzapin kullanımı kesilirken, kademeli doz azaltımına gidilmelidir.

13 – 17 yaş arası ergenler

Şizofreni:

Olanzapinin önerilen başlangıç dozu, hedef doz 10 mg/gün olacak şekilde günde bir defa 2,5 – 5 mg'dır. Olanzapinin emilimi gıdadan etkilenmediği için, aç veya tok karnına verilebilir. Şizofrenili ergen hastalarda etkinliği 2.5 ila 20 mg/gün'lük esnek dosaj aralığında, en sık görülen ortalama doz olan 12,5 mg/gün (ortalama doz 11.1 mg/gün) ile yapılan klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Doz ayarlaması gerektiğinde, 2.5 mg veya 5mg'lık doz artışı ya da azaltımı önerilmektedir.

Günde 20 mg'ın üzerindeki dozların güvenliliği ve etkililiği klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

İdame tedavisi: Ergen hastalardaki şizofreninin idame tedavisinde OLNEGİS'in etkinliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir; ancak, olanzapinin yetişkin ve ergen hastalardaki farmakokinetik parametrelerinin kıyaslanması ile birlikte erişkin hastaların verilerinden idame tedavisinin etkinliği tahmin edilebilir. Bu nedenle, genellikle tedaviye cevap veren hastaların akut cevabın dışında remisyonu azaltmak için gereken en dūřuk dozda tedaviye devam etmeleri önerilmektedir. İdame tedavisine devam edilip edilmeyeceğini belirlemek için hastalar periyodik olarak tekrar değerlendirilmelidir.

Bipolar bozukluk (manik ya da mikst dönemler):

Oral olanzapinin önerilen başlangıç dozu, hedef doz 10 mg/gün olacak şekilde günde bir defa 2,5 – 5 mg'dır. Olanzapinin emilimi gıdadan etkilenmediği için, a veya tok karına verilebilir. Bipolar I bozukluğu olan ergenlerde (manik ya da mikst dönemlerde) etkinliği 2.5 ila 20 mg/gün'lük esnek doz aralığında, en sık grlen ortalama doz olan 10.7 mg/gün (ortalama doz 8.9 mg/gün) ile yapılan klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Doz ayarlaması gerektiğinde, 2.5 mg veya 5mg'lık doz artışı ya da azaltımı önerilmektedir.

Günde 20 mg'ın üzerindeki dozların güvenliliği ve etkililiği klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

İdame tedavisi: Ergen hastalardaki bipolar bozukluğu (manik ya da mikst dönemler) idame tedavisinde OLNEGİS'in etkinliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir; ancak, olanzapinin yetişkin ve ergen hastalardaki farmakokinetik parametrelerinin kıyaslanması ile birlikte erişkin hastaların verilerinden idame tedavisinin etkinliği tahmin edilebilir. Bu nedenle, genellikle tedaviye cevap veren hastaların akut cevabın dışında remisyonu azaltmak için gereken en dūřuk dozda tedaviye devam etmeleri önerilmektedir. İdame tedavisine devam edilip edilmeyeceğini belirlemek için hastalar periyodik olarak tekrar değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

Tabletler bütün olarak, bir bardak su ile birlikte ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bu tip hastalarda daha dūřuk bir başlangıç dozu (5 mg) dūřnlmelidir. Orta derecede karaciğer yetmezliği (siroz, Child-Pugh, sınıf A veya B) olan hastalarda, başlangıç dozu 5 mg olmalıdır ve doz dikkatli bir şekilde artırılmalıdır.

Pediyatrik popülasyonu:

Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle 13 yaşın altındaki çocuklarda olanzapin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Şizofreni ve bipolar bozuklukla alakalı manik ya da mikst dönemlerin tedavisinde olanzapinin güvenilirliği ve etkinliği, 13-17 yaş arası ergenlerde yapılan kısa dönemli çalışmalarda saptanmıştır. Olanzapinin ergenlerde kullanımı 2,5mg/gün'den 20mg/gün'e kadar olan doz aralığında olanzapin alan 268 ergende yapılan yeterli ve iyi kontrol edilmiş olanzapin çalışmalarından elde edilen bulgularla desteklenmektedir. Ergenler için önerilen başlangıç dozu yetişkinler için olandan daha düşüktür (Bkz. Pozoloji ve uygulama şekli 4.2). Yetişkinlerle yapılan klinik çalışmalardaki hastalarla kıyaslandığında, ergen hastalarda daha fazla kilo alımı ve sedasyon gözlenmiştir ve total kolesterol, trigliseridler, LDL kolesterol, prolaktin ve karaciğer aminotransferaz seviyelerinde daha önemli artışlar yaşanmıştır (bkz. bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Rutin olarak daha düşük bir başlangıç dozu (5 mg/gün) endike değildir, ancak 65 yaş ve üzerindekilerde, klinik özellikleri gerektirdiğinde düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

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 artırılması gerektiğinde dikkatli davranılmalıdır. (Bkz. bölüm 4.5 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda ve dar açılı glökom riski taşıdığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Demansa bağlı psikoz ve/veya davranış bozukluğu

Antipsikotik ilaçlar ile tedavi edilen demansa bağlı psikozu olan yaşlılarda ölüm riski yüksektir. Olanzapin, demansa bağlı psikoz ve/veya davranış bozukluklarının tedavisi için onaylanmamıştır ve bu grup hastalarda mortalite ve serebrovasküler olay riskindeki artış nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Demansa bağlı psikozu ve/veya davranış bozukluğu olan yaşlı hastalarda (ortalama yaş 78) yürütölen plasebo kontrollu klinik araştırmalarda (6-12 hafta süreyle), oral 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 görölen hasta popölasyonunda altta yatan risk faktörleri arasında, 65 yaş üzerinde olma, disfaji, sedasyon, malnutrisyon ve dehidrasyon, pulmoner sorunların varlığı (ör. aspirasyonlu veya aspirasyonsuz pnömoni) veya birlikte benzodiazepin 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 reaksiyonlar (CVAE ö. inme, geçici iskemik atak) bildirilmiştir. Serebrovasküler advers reaksiyonlarda, olanzapinle tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara göre CVAE’de 3 kat artış olmuştur (sırasıyla %1.3’e karşılık %0.4). Serebrovasküler advers etki görölen, olanzapin ve plasebo alan hastaların tümü önceden var olan risk faktörlerine 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 etkililiği kanıtlanmamıştır.

Parkinson hastalığı:

Parkinson hastalarında dopamin agonistlerinin yol açtığı psikozun tedavisinde olanzapin kullanımı önerilmemektedir. Klinik çalışmalarda, olanzapin kullanan hastalarda, Parkinson semptomlarında kötöleşme 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 dozunu kalmaları istenmektedir. Olanzapin tedavisine günde 2.5 mg dozu ile başlanmış ve araştırmacının kararına göre doz maksimum 15 mg/gün’e kadar titre edilmiştir.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS):

NMS, antipsikotik ilaç tedavisiyle ilişkili potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur. Olanzapin ile ilişkili olarak NMS vakaları da seyrek olarak bildirilmiştir. NMS'un klinik belirtileri hiperpireksi, adale sertliği, zihinsel durum değişikliği ve otonomik instabilitedir (düzensiz nabız ya da kan basıncı, taşikardi, diaforez ve kardiyak ritim bozukluğu). Ek belirtiler olarak yükselmiş kreatinin fosfokinaz, miyoglobinüre (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği sayılabilir. Eğer hasta NMS'u ilişkin belirti ve semptomlar gösterirse veya NMS'a ait ek klinik belirtiler olmaksızın açıklanamayan yüksek ateş görülüyorsa, olanzapin dahil tüm antipsikotik ilaçlar kesilmelidir.

Hiperglisemi ve diyabet:

Bazı ölümcül vakalar da dahil olmak üzere, oral olanzapin kullanımıyla seyrek olarak, bazen ketoasidoz ya da koma ile ilişkili hiperglisemi ve/veya diyabetin alevlenmesi veya gelişmesi durumları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bazı vakalarda önceden kilo artışı olmasının kolaylaştırıcı faktör olabileceği bildirilmiştir. Kullanılan antipsikotik kılavuzları ile uyumlu olarak uygun klinik izleme önerilebilir.

OLNEGİS dahil herhangi antipsikotik ajanla tedavi edilen hastalar hiperglisemi (polidipsi, poliüri, polifaji ve güçsüzlük gibi) belirti ve septomları için ve diabetes mellituslu veya diabetes mellituslu risk faktörlerini taşıyan hastalar kötüleşen glukoz kontrolü için düzenli olarak gözlenmelidir. Kilo düzenli olarak izlenmelidir.

Lipid değişiklikleri:

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda olanzapinle tedavi edilen hastalarda lipidlerde istenmeyen değişiklikler gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Özellikle dislipidemik hastalar ve lipid bozukluğu gelişme riski olan hastalarda, klinik olarak uygun olduğu şekilde lipid değişiklikleri kontrol edilmelidir. OLNEGİS dahil, herhangi bir antipsikotik ajanla tedavi gören hastalar, kullanılan antipsikotik kılavuzları ile uyumlu olarak lipidler açısından düzenli olarak izlenmelidir.

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 aminotransferazları, ALT ve AST'ın geçici asemptomatik artışları yaygın olarak görülmüştür. Yükselen ALT ve/veya AST'ı 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 olunmalı ve takip yapılmalıdır. 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 durumu veya miyeloproliferatif hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Olanzapinle birlikte valproat kullanıldığında yaygın olarak nötropeni bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

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:

Seyrek olarak venöz tromboembolik olay (VTE) riskine neden olabilir. 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 dikkatli şekilde 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 düşüktü. Her ne kadar tardif diskinezi riski uzun süreli 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 aralıklarla ölçülmesi önerilir.

Ani kardiyak ölüm

Olanzapinle yapılan pazarlama sonrası raporlarda, olanzapin kullanan hastalarda ani kardiyak ölüm vakası bildirilmiştir. Retrospektif gözlemsel kohort çalışmasında, olanzapinle tedavi edilen hastalardaki tahmini ani kardiyak ölüm riski antipsikotik kullanmayan hastalarda görülen riske göre yaklaşık iki katına kadar yüksek bulunmuştur. Çalışmada, olanzapinin riski toplu analizde atipik antipsikotiklerle olan riskle kıyaslanabilir.

Pediyatrik popülasyon

Olanzapin, 13 yaşın altındaki çocukların 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 (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

Laktoz

OLNEGİS tabletleri laktoz içermektedir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir herediter problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Böbrek hastalığı ve prolaktine bağlı meme kanseri olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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 derecede 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 maksimum konsantrasyonundaki ortalama artış sigara içmeyen kadınlarda %54 ve sigara içen erkeklerde %77 olmuştur. Olanzapinin ortalama eğri altındaki alan (EAA) artışı, sırasıyla %52 ve %108 olmuştur. Fluvoksamin veya siprofloksasin gibi herhangi bir CYP1A2 inhibitörü kullanımında daha düşük bir olanzapin başlangıç dozu düşünülmelidir. Bir CYP1A2 inhibitörü ile tedavi başlatılmışsa, olanzapin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

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 olarak kullanılan antasit (alüminyum, magnezyum) veya simetidinin, olanzapinin farmakokinetiğini anlamlı şekilde etkilemediği bulunmuştur.

Olanzapinin diğer ilaçları etkileme potansiyeli

Olanzapin, dopamin agonistlerin direkt ve indirekt etkilerini antagonize edebilir.

Olanzapin, *in vitro* olarak temel 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: trisiklik antidepresan (çoğunlukla CYP2D6 yolu), varfarin (CYP2C9), teofilin (CYP1A2) ya da diazepam (CYP3A4 ve 2C19).

Lityum veya biperidenle birlikte uygulandığında olanzapin etkileşim göstermemiştir.

Valproat plazma düzeylerinin terapötik olarak izlenmesi, eşzamanlı olanzapin kullanımına valproat başlandıktan sonra valproat dozunun ayarlanması gerektiğini göstermiştir.

Genel SSS etkisi

Alkol ve santral sinir sistemi depresyonuna neden olan ilaçları kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

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

QTc aralığı

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

OLNEGİS pediyatrik popülasyon üzerinde çalışılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: 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.kısım 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.

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

Laktasyon dönemi

Emziren sağlıklı annelerde gerçekleştirilen bir oral olanzapin çalışmasında, olanzapinin anne sütüne geçtiği saptanmıştır. Kararlı durumda ortalama yeni doğan maruziyetinin (mg/kg), anneye uygulanan olanzapin dozunun (mg/kg) %1.8'i olduğu tahmin edilmektedir. Hastalar eğer olanzapin kullanıyorsa emzirmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

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 %1'i) olarak görülen istenmeyen etkiler somnolans, 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 (bkz. bölüm 4.4), döküntü, asteni, yorgunluk ve ödemdir.

Aşağıda spontan bildirim ve klinik çalışmalardaki laboratuvar incelemeleri ve advers reaksiyonlar listelenmiştir. Tüm sıklık gruplarında, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla sunulmuştur.

Sıklık ifadeleri şu şekilde tanımlanmıştır: 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 ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın : Eozinofili
Yaygın olmayan : Lökopeni, nötropeni
Bilinmiyor : Trombositopeni

İmmün sistem bozuklukları

Bilinmiyor : Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın : Kilo artışı¹
Yaygın : Yükselmiş kolesterol düzeyleri^{2,3}, yükselmiş glukoz düzeyleri⁴, yükselmiş trigliserit düzeyleri^{2,5}, glukozüri, iştahta artış
Bilinmiyor : Bazı ölümcül vakalar da dahil olmak üzere çok seyrek olarak ketoasidoz ya da koma ile ilişkili diyabetin alevlenmesi veya gelişmesi (bkz. bölüm 4.4), hipotermi

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın : Somnolans
Yaygın : Baş dönmesi, akatizi⁶, parkinsonizm⁶, diskinezi⁶
Bilinmiyor : Nöbet geçmişi ya da nöbet risk faktörü taşıyan birçok vakada nöbetler, nöroleptik malign sendrom (bkz. bölüm 4.4), distoni, (okülojirasyon dahil), tardif diskinezi, ilacın kesilmesinden sonra gelişen semptomlar⁷

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan : Bradikardi, QTc uzaması (bkz. bölüm 4.4)
Bilinmiyor : Ventriküler taşikardi / fibrilasyon, ani ölüm (bkz. bölüm 4.4)

Vasküler bozukluklar

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

Gastrointestinal bozukluklar

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

Hepatobiliyer bozukluklar

Yaygın : Özellikle tedavinin ilk dönemlerinde karaciğer aminotransferazlarında (ALT, AST) geçici, asemptomatik yükselmeler (bkz. bölüm 4.4)

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

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın : Döküntü

Yaygın olmayan : Işığa duyarlılık reaksiyonu, alopesi

Kas, iskelet ve bağ doku bozuklukları

Bilinmiyor : Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan : Üriner inkontinans

Bilinmiyor : İdrar yapmada zorlanma

Üreme sistemi ve göğüs bozuklukları

Bilinmiyor : Priapizm

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın : Asteni, yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan : Titreme, yüzde ödem, intihar girişimi*

Seyrek : Titreme ve ateş, sersemlik hissi, ani ölüm*

*** Bu terimler ciddi advers olayları ifade eder fakat advers ilaç reaksiyonları tanımını karşılamazlar. Ciddiyetleri nedeniyle burda bahsedilmiştir.**

Ölçülen parametrelere etkisi

Çok yaygın : Yükselmiş plazma prolaktin düzeyleri⁸

Yaygın olmayan : Yüksek kreatin fosfokinaz, artmış total bilirubin

Bilinmiyor : Artmış alkalin fosfataz

¹ Bütün başlangıç Vücut Kitle İndeksi (BMI) kategorilerinde klinik olarak anlamlı kilo artışı görülmüştür. Kısa süreli tedaviyi takiben (ortalama süre 47 gün) başlangıç vücut ağırlığına göre $\geq 7\%$ kilo artışı çok yaygın (22.2%), $\geq 15\%$ kilo artışı yaygın (4.2%) ve $\geq 25\%$ yaygın olmayan (0.8%) şekilde görülmüştür. Uzun süreli maruziyette (en az 48 hafta), başlangıç vücut ağırlığına göre $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ ve $\geq 25\%$ kilo artışı çok yaygındır (sırasıyla 64.4% , 31.7% ve 12.3%).

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

- 4 Sonradan yüksek düzeylere çıkan (7 mmol/l) başlangıçtaki açlık normal düzeyleri (< 5.56 mmol/l) için izlenmiştir. Açlık glukoz değerinin başlangıçtaki sınır değerlerinden (5.56 - < 7 mmol/l), yüksek değerlere (≥ 7 mmol/l) kadar değişimi çok yaygındır.
- 5 Sonradan yüksek düzeylere çıkan (2.26 mmol/l) başlangıçtaki açlık normal düzeyleri (< 1.69 mmol/l) için izlenmiştir. Açlık trigliserit değerinin başlangıçtaki sınır değerlerinden (1.69 - < 2.26 mmol/l), yüksek değerlere (≥ 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 12 haftaya kadar olan klinik çalışmalarda olanzapinle tedavi edilen hastalarda plazma prolaktin konsantrasyonları normal taban çizgisinde olan prolaktin değerininin üst sınırını yaklaşık %30 aşmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda bu yükselmeler genellikle hafif ve normal değerlerin üst sınırının 2 katı kadar altında kalmıştır. Genellikle olanzapinle tedavi edilen hastalarda meme ve menstrüel ilişkili klinik belirtiler (ör. kadınlarda amenore, meme büyümesi, galaktore, erkeklerde jinekomasti/meme büyümesi) yaygın değildir. Potansiyel olarak cinsel fonksiyonla ilişkili advers reaksiyonlar (ör. Erkeklerde erektil fonksiyon bozukluğu ve her iki cinste libidoda azalma) yaygın olarak gözlenmektedir.

Uzun süreli maruziyet (en az 48 hafta)

Kilo artışı, glukoz, toplam/LDL/HDL kolesterol veya trigliseritlerinde, 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 reaksiyonların plaseboya kıyasla 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 şekilde ve plaseboya göre daha sık bildirilmiştir.

Bipolar mani hastalarında yapılan bir klinik çalışmada, olanzapin valproatla birlikte kullanımı, %4.1 oranında nötropeniye neden olmuştur; bu duruma katkıda bulunan olası bir faktör de yüksek plazma valproat düzeyleri olabilir. Olanzapinin lityum veya valproatla birlikte kullanımı tremor, ağız kuruluğu, iştah artışı ve kilo alımı seviyelerinde artışa (%10) neden olmuştur. Konuşma bozukluğu da yaygın olarak bildirilmiştir. Olanzapinin lityum veya divalproeksle birlikte kullanıldığı tedavi sırasında hastaların %17.4'ünde, akut tedavi (6 haftaya kadar) boyunca başlangıç kilosuna göre %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 %7 artış ile ilişkilendirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Olanzapin, 13 yaş altındaki çocuk hastaların tedavisi için endike değildir. Ergen ve yetişkinlerin karşılaştırılması için hiçbir çalışma tasarlanmamış olmasına rağmen, ergen çalışmalarından elde edilen veriler, yetişkin çalışmalarından elde edilenler ile karşılaştırılmıştır.

Aşağıda, 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 etkiler özetlenmektedir. Klinik olarak anlamlı kilo artışı (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 maruziyette (en az 24 hafta) daha büyük olmuştur.

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

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın : Kilo alımı⁹, trigliserit düzeylerinde artış¹⁰, iştah artışı

Yaygın : Kolesterol düzeylerinde artış¹¹

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın : Sedasyon (hipersomnia, letarji, somnolans dahil)

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın : Ağız kuruluğu

Hepatobiliyer bozukluklar

Çok yaygın : Karaciğer aminotransferazlarında (ALT / AST; bkz. bölüm 4.4) yükselmeler

Ölçülen parametrelere etkisi

Çok yaygın : Toplam bilirubin düzeyinde düşüş, GGT düzeyinde artış, plazma prolaktin düzeylerinde artış¹²

⁹ Kısa süreli tedavi sonrası (ortalama süre 22 gün), başlangıç vücut ağırlığına (kg) göre \geq %7 kilo artışı çok yaygın (%40.6), \geq %15 kilo artışı yaygın (%7.1) ve \geq %25 kilo artışı da yaygın (%2.5) olarak görülmüştür. Uzun süreli maruziyette (en az 24 hafta), hastaların %89.4'ünde başlangıç vücut ağırlığına göre \geq %7, %55.3'ünde \geq %15 ve %29.1'inde \geq %25 kilo artışı olmuştur.

¹⁰ Sonradan yüksek düzeylere çıkan \leq 1.467 mmol/l) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri (<1.016 mmol/L) için izlenmiştir. Açlık trigliserid değerinin başlangıçtaki sınır değerlerinden (<1.016 - < 1.467 mmol/L), yüksek değerlere (\geq 1.467 mmol/L) kadar değişmiştir.

¹¹ Sonradan yüksek düzeylere çıkan (\geq 5.17 mmol/L) başlangıçtaki açlık normal seviyelerindeki değişiklikler (<4.39 mmol/L) için izlenmiştir. Açlık toplam kolesterol değerinin başlangıçtaki sınır değerlerinden (\geq 4.39 - < 5.17 mmol/L), yüksek değerlere (\geq 5.17 mmol/L) kadar değişimi çok yaygındır.

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

\geq 2,5 mg/gün dozlarında olanzapinle tedavi edilen ergen hastalarda (13-17 yaş) %5 ve üzerinde ve plasebodan 2 kat daha sık olarak gözlenen yan etkiler aşağıdaki gibidir;

Sedasyon, kilo artışı, baş ağrısı, iştah artışı, baş dönmesi, karın ağrısı, ekstremitelerde ağrı, halsizlik, ağız kuruluğu

\geq 2,5 mg/gün dozlarında olanzapinle tedavi edilen ergen hastalarda (13-17 yaş) %2 ve üzerinde ve plasebodan 2 kat daha sık olarak gözlenen yan etkiler aşağıdaki gibidir;

Sedasyon, kilo artışı, baş ağrısı, iştah artışı, baş dönmesi, karın ağrısı, ekstremitelerde ağrı, halsizlik, ağız kuruluğu, kabızlık, nazofarenjit, ishal, huzursuzluk, karaciğer enzimlerinde (ALT, AST) yükselme, dispepsi, burun kanaması, solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, artralji, kas-iskelet sertliği.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve semptomlar

Doz aşımına ilişkin çok yaygın semptomlar (>%10 insidans) taşikardi, ajitasyon/saldırganlık, dizartri, çeşitli ekstrapiramidal semptomlar ve sedasyondan komaya kadar değişen azalmış bilinç seviyesidir.

Tıbbi bakımdan diğer doz aşımı sekelleri arasında 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, yaklaşık 2g oral olanzapin kullanımını takiben sağkalım da bildirilmiştir.

Doz aşımı tedavisi

Olanzapin için özel bir antidot bulunmamaktadır. Kusmaya zorlanması önerilmez. Doz aşımı tedavisinin standart prosedürleri önerilebilir (ör. gastrik lavaj, aktif kömür uygulaması). Aktif kömürün birlikte uygulaması ile olanzapinin oral biyoyararlanımı %50-60 oranında azalmıştır.

Hipotansiyonun ve dolaşım yetersizliğinin sebep olduğu kollapsın tedavisi ve solunum fonksiyonunun desteği de dahil olmak üzere, klinik tabloya göre semptomatik tedavi uygulanmalı ve hayati organ fonksiyonları izlenmelidir. Beta stimülasyonu hipertansiyonu kötüleştireceği için, epinefrin, dopamin ya da beta agonist aktivitesine sahip diğer semptomatik ilaçlar kullanılmamalıdır. Olası aritmilerin saptanması için kardiyovasküler izleme gereklidir. Hasta iyileşene kadar yakın tıbbi gözlem ve izleme sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diazepinler, oksazepinler ve tiazepinler

ATC kodu: N05A H03

Etkin mekanizması:

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

Klinik öncesi çalışmalarda olanzapin, serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerjik muskarinik reseptörler M₁–M₅; α_1 adrenerjik ve histamin H₁ reseptörleri için geniş bir reseptör aralığında afinite (K_i; < 100 nM) göstermiştir. Olanzapin ile hayvanlarda gerçekleştirilen davranış çalışmaları reseptör bağlanma profili ile uyumlu 5HT, dopamin ve kolinerjik antagonizma ortaya koymuştur. 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 çalışmalarda, 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 katalapsinin 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.

Farmakodinamik etkiler:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir tek oral doz (10 mg) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmasında olanzapin, D₂ reseptör tutulumuna göre daha yüksek 5HT_{2A} 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.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

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 (lityum veya valproat ile birlikte tedavi), 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, istatistiksel olarak bipolar reküransın primer bitiş noktasındaki lityumun altında kalmamıştır (olanzapin %30, lityum %38.3, 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 mani ile ilişkili bipolar I bozuklukta (3 hafta) olmak üzere kısa dönem etkinlik verileri ile sınırlıdır. Olanzapin günde 2.5 mg esnek doz ile kullanılmaya başlanmış ve dozaj günde 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 güvenilirlik verileri sınırlıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Olanzapin, oral uygulamadan sonra iyi emilir, doruk plazma konsantrasyonlarına 5-8 saat ulaşır. Emilim yiyeceklerden etkilenmez. İntravenöz uygulamaya kıyasla mutlak oral biyoyararlanım araştırılmamıştır.

Dağılım:

Olanzapinin plazma proteinlerine bağlanma oranı 7 ile yaklaşık 1000 ng/ml arasında değişen bir konsantrasyonda; %93'dür. Olanzapin özellikle albümine α ve β -asit-glikoproteine bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Olanzapin, konjugatif ve oksidatif yollarla karaciğerde metabolize olur. Dolaşımdaki ana metaboliti, kan beyin bariyerini 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 ana ilaç olanzapinden kaynaklanmaktadır. Oral uygulamadan sonra, sağlıklı vakalarda, olanzapinin ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaşa ve cinsiyete göre değişmiştir.

Eliminasyon:

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

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

Gençlere karşı yaşlı hastalarda, erkeklere karşı kadınlarda ve sigara içenlere karşı 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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Irk:

Beyaz, Japon ve Çinli gönüllüler ile yapılan bir çalışmada, bu üç popülasyon arasında farmakokinetik parametrelerde açısından bir farklılık görülmemiştir.

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 farklar arasında 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 belirtileri, 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 belirtiler 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.

Tekrarlı dozlara bağlı toksisite

Farelerde 3 aya ve sıçan ve köpeklerde 1 yıla kadar süren çalışmalarda gözlenen başlıca etkiler SSS depresyonu, antikolinergik 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 ağırlıklarında azalma ve vajinal epitel ve meme bezindeki 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 sitotoksitesini 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 [EAA] 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 etki göstermemiştir. Sedasyon erkek sıçanların çiftleşme becerisini etkilemiştir. Sıçanlarda 1.1 mg/kg'lık dozlar (insandaki maksimum dozun 3 katı) östrojenle ilgili siklusları etkilemiştir; 3 mg/kg'lık doz (insandaki maksimum dozun 9 katı) üreme parametrelerini etkilemiştir. 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

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat (81.97 mg)

Hidroksipropil selüloz

Krospovidon

Magnezyum stearat

Hipromelloz

Kinolin sarısı (E104)

Titanyum dioksit (E 171)

Makrogol 400

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanma talimatı bulunan karton kutuda, OPA/Al/PVC//Al blisterlerde 28 adet film tablet bulunur.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : EGIS İLAÇLARI LTD ŐTİ.
Adresi : Ekinciler cad. No: 1 Kat:2
34810 Kavacık-Beykoz/İSTANBUL
Telefon no : (0216) 680 29 29
Faks no : (0216) 680 13 58
E-mail : egisinfo@egisturkey.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

133/40

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28/06/2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ