

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZYPREXA 10 mg i.m. enjeksiyonluk solüsyon için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 10 mg olanzapin içerir. Sulandırıldıktan sonra çözeltinin her ml'si 5 mg olanzapin içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir flakon 50 mg laktoz monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz

Sarı liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

ZYPREXA i.m. enjeksiyonluk solüsyon için toz, şizofreni grubu psikotik bozukluğu olan hastalarda ajitasyon ve davranış bozukluklarının hızlı kontrolünde oral tedavinin uygun olmadığı durumlarda endikedir. Klinik olarak uygunluk sağladığında parenteral ZYPREXA tedavisi derhal sonlandırılıp, oral olanzapin tedavisine başlanmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

ZYPREXA i.m. enjeksiyonluk solüsyon için toz en fazla art arda üç güne kadar olmak üzere sadece kısa süreli kullanım için amaçlanmıştır.

Tüm olanzapin formülasyonları için önerilen maksimum günlük doz 20 mg'dır.

Enjeksiyonluk olanzapin için önerilen maksimum başlangıç dozu, tek intramusküler enjeksiyon olarak uygulanan 10 mg'dır. İdame veya akut tedavi için halihazırda uygulanan tıbbi ürünler de göz önünde tutularak, kişinin klinik durumuna göre daha düşük bir doz (5 mg veya 7.5 mg) uygulanabilir (bkz. bölüm 4.4). Kişinin klinik durumu baz alınarak ilk enjeksiyondan 2 saat sonra 5-10 mg'lık ikinci bir enjeksiyon uygulanabilir. 24 saatlik herhangi bir süre içinde en fazla

3 enjeksiyon uygulanmalı ve maksimum günlük olanzapin dozu olan 20 mg (tüm formülasyonlar dahil) aşılmamalıdır.

ZYPREXA i.m. enjeksiyonluk solüsyon için toz, bölüm 6.6'daki talimatlara uygun olarak sulandırılmalıdır.

Oral olanzapin (günlük 5-20 mg) ile tedaviye devam hakkında ek bilgi için ZYPREXA film kaplı tabletler ve ZYPREXA VELOTAB ağızda dağılılabılır tabletlerin Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Uygulama şekli:

Ürün sadece intramusküler kullanım içindir. İntravenöz veya subkütan yolla kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Bu hastalar için daha düşük bir başlangıç dozu (5 mg) düşünülmelidir. Orta derecede karaciğer yetmezliği vakalarında (siroz, Child-Pugh Sınıf A veya B) başlangıç dozu 5 mg olmalıdır ve ancak dikkatle arttırılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle çocuklarda ve ergenlerde olanzapin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda (> 60 yaş) önerilen başlangıç dozu 2.5-5 mg'dır. Hastanın klinik durumuna göre (bkz. bölüm 4.4) ilk enjeksiyondan 2 saat sonra 2.5-5 mg'lık ikinci bir enjeksiyon uygulanabilir. 24 saatlik herhangi bir süre içinde en fazla 3 enjeksiyon uygulanmalı ve maksimum günlük olanzapin dozu olan 20 mg (tüm formülasyonlar dahil) aşılmamalıdır.

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

Sigara içenler: Sigara içen hastalarla içmeyenler kıyaslandığında, doz ve doz aralığının rutin olarak değiştirilmesi gerekmemektedir.

Metabolizmayı yavaşlatan birden fazla etkenin (kadın cinsiyeti, geriatrik yaş, sigara içmeme durumu) varlığı durumunda, dozun azaltılması düşünülmelidir. Bu tip hastalarda, ilave enjeksiyonlar 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 glokom riski taşıdığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Şizofreni veya manik epizod dışındaki hastalıklara bağlı ajitasyon ve davranış bozukluğu olan hastalarda intramusküler olanzapinin etkililiği değerlendirilmemiştir.

Demansa bağlı psikoze ve/veya davranış bozukluğu

Antipsikotik ilaçlar ile tedavi edilen demansa bağlı psikoze olan yaşı hastalarda ölüm riski yüksektir. Olanzapin, demansa bağlı psikoze ve/veya davranış bozukluklarının tedavisi için onaylanmamıştır ve bu grup hastalarda mortalite ve serebrovasküler olay riskindeki artış nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Demansa bağlı psikoze ve/veya davranış bozukluğu olan yaşı hastalarda (ortalama yaş 78) yürütölen plasebo kontrollü 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 görölen hasta popölyasyonunda 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 olaylar (ör. inme, geçici iskemik atak) bildirilmiştir. Serebrovasküler advers olaylarda, olanzapinle tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara göre 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.

Stabil olmayan tıbbi durum

Akut miyokard enfarktüsü, stabil olmayan anjina pektoris, ciddi hipotansiyon ve/veya bradikardi, hasta sinus sendromu gibi stabil olmayan tıbbi durumdaki hastalarda veya kalp ameliyatı sonrasında intramusköler olanzapin uygulanmamalıdır. Hastanın tıbbi geçmişı, stabil olmayan bu hastalıklar bakımından tespit edilemiyorsa, intramusköler olanzapine bağlı riskler ve faydalar diğer alternatif tedavilere göre değerlendirilmelidir.

Benzodiazepinler ve diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanımı

Hemodinamik özellikleri, diğer antipsikotikler (oral ve/veya intramusköler) dahil intramusköler olanzapine benzeyen diğer tıbbi ürünler ve benzodiazepinler ile tedavi almış hastalarda özel dikkat gereklidir (bkz. bölüm 4.5). Özellikle benzodiazepinler ve/veya diğer antipsikotikler alan hastalarda, intramusköler olanzapin tedavisi ile geçici ilişkili hipotansiyon, bradikardi, solunum depresyonu ve ölüm çok seyrek olarak (< %0.01) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

İntramusköler olanzapin ve parenteral benzodiazepinin birlikte enjeksiyonu aşırı sedasyon, kalp-solunum depresyonu ve çok nadir vakalarda ölüm potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5 ve 6.2). Hastanın parenteral benzodiazepin tedavisine ihtiyacı olduğu düşünölüyorsa bu, intramusköler olanzapin uygulamasından en az bir saat sonrasına kadar uygulanmamalıdır. Eğer, hastaya parenteral benzodiazepin uygulanmışsa, intramusköler olanzapin ancak hastanın klinik durumu dikkatle incelendikten sonra düşünölmeli ve hasta aşırı sedasyon ve kalp-solunum depresyonu bakımından yakından izlenmelidir.

Hipotansiyon

İntramusküler olanzapin verilen hastalar, özellikle enjeksiyonu izleyen ilk 4 saat, postüral hipotansiyon, bradikardi ve/veya hipoventilasyon dahil hipotansiyon açısından yakından gözlenmelidir ve klinik olarak endike olduğu takdirde bu yakın gözleme bu süre sonrasında da devam edilmelidir. Kan basıncı, nabız, solunum hızı ve bilinç seviyesi düzenli olarak gözlenmeli ve gerekirse düzeltici tedavi uygulanmalıdır. Enjeksiyondan sonra baş dönmesi veya uyuşukluk hissi varsa, muayenede postüral hipotansiyon, bradikardi ve/veya hipoventilasyon geçirmedikleri anlaşılınca kadar hastalar yatar durumda kalmalıdır.

Intramusküler olanzapinin güvenlik ve etkililiği alkol veya ilaç (reçeteli veya illegal ilaçlar) intoksikasyonu olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.5).

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 araştırıcının 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. Olanzapin ile ilişkili olarak NMS vakaları da seyrek olarak bildirilmiştir. NMS'un klinik belirtileri hiperpireksi, adale sertliği, zihinsel durumda değişiklik ve otonomik instabilitedir (düzensiz nabız ya da kan basıncı, taşikardi, diaforez ve kardiyak ritim bozukluğu). Ek belirtiler olarak yükselmiş kreatin fosfokinaz, miyoglobülinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği sayılabilir. Eğer hasta NMS'a 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

Nadiren ketoasidoz veya koma ile bağlantılı hiperglisemi ve/veya diyabetin alevlenmesi veya gelişmesi, bazı ölümcül vakalar da dahil olmak üzere çok seyrek olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bazı vakalarda önceden kilo artışı olmasının kolaylaştırıcı bir faktör olabileceği bildirilmiştir.

Kullanılan antipsikotik kılavuzlarıyla uyumlu olacak şekilde uygun klinik izleme önerilebilir. ZYPREXA dahil herhangi bir antipsikotik ajanla tedavi edilen hastalar hiperglisemi belirti ve semptomları (polidipsi, poliüri, polifaji ve güçsüzlük gibi) için ve diabetes mellituslu hastalar veya diabetes mellitus gelişmesi için risk faktörleri 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. ZYPREXA dahil herhangi bir antipsikotik ajanla tedavi edilen hastalar kullanılan antipsikotik kılavuzları ile uyumlu olarak lipidler açısından düzenli olarak izlenmelidir

Antikolinergik aktivite

Olanzapin, *in vitro* antikolinergik aktivite gösterirken, oral klinik çalışmalar süresince elde edilen deneyimde bağlantılı olayların insidansının düşük olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar, eşlik eden hastalıkları olanlarda olanzapin kullanımına ait klinik deneyim sınırlıysa da, prostat hipertrofisi veya paralitik 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 alta 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/toksitesisi 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 (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

Oral uygulamayla yapılan 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. ZYPREXA i.m. enjeksiyonluk solüsyon için toz ile yapılan klinik çalışmalarda olanzapin, mutlak QT veya QTc aralıklarında kalıcı artış ile ilişkilendirilmemiştir. 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 eşliğini 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 oral uygulamalı 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.

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.

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.

İntramüsküler olanzapin alkol veya ilaç intoksikasyonu olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.4).

Alkol kullanan veya hipotansiyon, bradikardi, solunum veya santral sinir sistemi depresyonunu indükleyebilen tıbbi ürünler kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

İntramüsküler enjeksiyon sonrası etkileşim potansiyeli

Glukuronidasyon ile metabolize edilen lorazepamın 2 mg'lık uygulamasından 1 saat önce tek doz 5 mg intramüsküler olanzapin uygulamasıyla yapılan çalışmada, iki ilacın da farmakokinetiğinde değişiklik olmamıştır. Ancak, her bir ilacın tek başına oluşturduğu somnolansın, iki ilacın bir arada verilmesiyle arttığı gözlenmiştir. Olanzapin ve parenteral benzodiazepinin birlikte enjeksiyonu önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 6.2).

Olanzapini etkileyen potansiyel etkileşimler

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

CYP1A2'nin induksiyonu

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 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 simetidin olanzapinin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilemediği bulunmuştur.

Olanzapinin diğer ilaçları etkileme potansiyeli

Olanzapin, dopamin agonistlerin direkt ve indirekt etkilerini antagonize edebilir (Bakınız bölüm 6.2).

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: trisiklik antidepresan

(çoğunlukla CYP2D6 yolu), varfarin (CYP2C9), teofilin (CYP1A2) ya da diazepam (CYP3A4 ve 2C19).

Lityum veya biperidenle birlikte uygulandığında olanzapin etkileşim göstermemiştir.

Valproatın plazma seviyelerinin terapötik olarak izlenmesi, eş zamanlı olanzapin kullanımına başlandıktan sonra valproat dozunun ayarlanması gerekmediğini göstermiştir.

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).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

ZYPREXA i.m. enjeksiyonluk solüsyon için toz, çocuklar ve ergenlerin tedavisinde kullanılmak için endike değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da 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

Olanzapin'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, solunum güçlüğü veya beslenme bozukluklarını içermektedir.

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

Laktasyon dönemi

Emziren sağlıklı annelerde gerçekleştirilen bir çalışmada olanzapinin anne sütüne geçtiği saptanmıştır. Kararlı durumdaki 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 / Fertilite

İnsanlar üzerinde ya da klinik dışı üreme 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

Klinik çalışmalarda intramusküler olanzapin kullanımı ile ilişkili olarak yaygın (%1 - 10) istenmeyen etki somnolansdır.

Pazarlama sonrası raporlarda, benzodiazepinler ve/veya diğer antipsikotikler ile birlikte intramusküler olanzapin tedavisi alan hastaların çoğunda veya olanzapinin önerilen günlük dozlarından fazlası ile tedavi edilen hastalarda, temporal ilişkili solunum depresyonu, hipotansiyon veya bradikardi ve ölüm çok seyrek olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanır:

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).

Aşağıda listelenen istenmeyen etkiler, ZYPREXA i.m. enjeksiyonluk solüsyon için toz ile yapılan klinik çalışmalardaki istenmeyen etkiler ve laboratuvar araştırmalarına dayanmaktadır

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Tek başına veya hipotansiyon ya da senkopla birlikte bradikardi, taşikardi
Yaygın olmayan: Sinüs ritminde duraklama

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Postürel hipotansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipoventilasyon

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde rahatsızlık

Aşağıda listelenen istenmeyen etkiler oral olanzapin uygulamasını takiben gözlenmiş olmakla birlikte ZYPREXA i.m. enjeksiyonluk solüsyon için toz uygulamasından sonra da meydana gelebilirler.

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 aminotransferazlarda geçici asemptomatik artışlar (bkz. bölüm 4.4), döküntü, asteni, yorgunluk ve ödemdir.

Aşağıda spontan bildirim ve klinik çalışmalarda gözlenen 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

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Kilo artışı¹
Yaygın: Yükselmiş kolesterol düzeyleri³, yükselmiş glukoz düzeyleri⁴, yükselmiş trigliserit düzeyleri^{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 bozuklukları

Çok yaygın: Somnolans,
Yaygın: Baş dönmesi, akatizi⁶, parkinsonizm⁶, diskinezi⁶
Bilinmiyor: Nöbet öyküsü ya da nöbet risk faktörü taşıyan birçok vakada nöbetler, nöroleptik malign sendrom (bkz. bölüm 4.4), distoni (okülogirasyon 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 ve geçici antikolinergik etkiler
Bilinmiyor: Pankreatit

Hepato-bilier bozukluklar

Yaygın: Özellikle tedavinin ilk dönemlerinde karaciğer aminotransferazlarında (ALT, AST) geçici, asemptomatik yükselmeler (bkz. bölüm 4.4)
Bilinmiyor: Hepatit (hepatoselüler, kolestatik ve mikst karaciğer hasarı dahil)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü
Yaygın olmayan: Işığa duyarlılık reaksiyonu, alopesi

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Üriner inkontinans
Bilinmiyor: İdrar yapmada zorlanma

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Bilinmiyor: Priapizm

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Asteni, yorgunluk, ödem

Araştırmalar

Çok yaygın: Yükselmiş plazma prolaktin düzeyleri⁸
Yaygın olmayan: Yüksek kreatin fosfokinaz, artmış total bilirubin
Bilinmiyor: Artmış alkalin fosfat

¹ Bütün başlangıç Vücut Kitle İndeksi (BMI) kategorilerinde klinik olarak belirgin kilo artışı görülmüştür. Kısa süreli maruziyette (ortalama 47 günlük süre) başlangıç vücut ağırlığına göre \geq %7 kilo artışı çok yaygın (%22.2), başlangıç vücut ağırlığına göre \geq %15 kilo artışı yaygın (%4.2), \geq %25 kilo artışı yaygın olmayan şekilde (%0.8) görülmüştür. Uzun süreli maruziyette (en az 48 hafta), başlangıç vücut ağırlığına göre \geq %7, \geq %15,

\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 (\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 (≥ 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 (≥ 7 mmol/L) kadar değişimi çok yaygındır.
- 5 Sonradan yüksek seviyelere çıkan (≥ 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 (≥ 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 değer 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 cinsten libidoda azalma) yaygın olarak gözlenmektedir.

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 6 ay sonra yavaşlamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Demansı olan yaşlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda olanzapin tedavisi, ölüm ve serebrovasküler advers reaksiyonların 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.

Pediyatrik popülasyon:

ZYPREXA i.m. enjeksiyonluk solüsyon için toz, çocuklar ve ergenlerin tedavisinde kullanılmak için endike değildir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve semptomlar:

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

Tıbbi bakımdan anlamlı diğer doz aşımı sekeli 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, oral olanzapinin yaklaşık 2g akut doz aşımı sonrasında bile hastanın hayatta kaldığı bildirilmiştir.

Doz aşımı tedavisi:

Olanzapinin özel bir antidotu bulunmamaktadır.

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 stimülasyon hipotansiyonu kötüleştireceği için, epinefrin, dopamin ya da beta-agonist aktivitesi olan diğer sempatomimetik bileşikler 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 grubu: Diazepinler, oksazepinler ve tiazepinler

ATC kodu: N05A H03

Etki mekanizması:

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}, 5HT₃, 5HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerjik muskarinik reseptörler M₁–M₅; α₁ adrenerjik ve histamin H₁ reseptörleri için geniş bir reseptör aralığına afinite (K_i; < 100 nM) göstermiştir. Olanzapin ile hayvanlarda gerçekleştirilen davranış çalışmaları reseptör bağlama 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 çalışmalar, olanzapinin motor fonksiyonla ilgili striatal (A9) yollarda az etki gösterirken, selektif olarak mezolimbik (A10) dopaminerjik nöronların ateşlemesini 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.

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 güvenlilik:

Oral olanzapin ile, 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, oral olanzapinin (-6.0) haloperidole (-3.1) göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme (p=0.001) sağladığını göstermiştir.

Bipolar bozukluğun manik veya mikst dönemlerini geçiren hastalarda, manik semptomların azaltılması açısından olanzapin, 3 haftadan sonra hem plasebo, hem de valproat semisodyumdan (divalproeks) daha üstün etki göstermiştir. Oral olanzapinin haloperidole karşı uygulandığı karşılaştırmalı bir çalışmada, 6 ve 12 haftada hastaların manik ve depresif semptomlarının semptomatik remisyonunun gerçekleşme oranında benzer etkililiğe sahip oldukları gösterilmiştir. En az 2 hafta boyunca lityum veya valproat tedavisi uygulanan hastalarda, tedaviye 10 mg oral 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, 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir farmakokinetik araştırmada, ZYPREXA i.m. enjeksiyonluk solüsyon için tozun 5 mg'ı, oral olarak uygulanan aynı olanzapin dozunda görülenden yaklaşık beş kat daha yüksek bir maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) oluşturmuştur. C_{maks} 'a, intramusküler uygulamada oral kullanıma göre daha çabuk ulaşılır (5-8 saate karşılık 15-45 dakika). Oral kullanımda olduğu gibi, intramusküler uygulamadan sonra oluşan C_{maks} ve eğri altındaki alan, uygulanan dozla doğrudan orantılıdır. İntramusküler ve oral olarak uygulanan aynı olanzapin dozu için eğri altındaki alan, yarı ömür, klerens ve dağılım hacmi birbirine benzerdir. İntramusküler uygulama ve oral kullanım sonrası oluşan metabolik profiller birbirine benzerdir.

Oral olanzapin uygulamasına ait ilave farmakokinetik bilgiler aşağıda verilmiştir.

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:

İntramusküler olanzapin uygulanan sigara içenlere karşın sigara içmeyen hastalarda (erkek ve kadınlar) ortalama atılım yarı ömrü uzamış (30.4 saate karşı 38.6 saat) ve klerens azalmıştır (27.7 L/saate karşı 18.6 L/saat).

Oral olanzapin verilen yaşlı olmayan vakalara karşın sağlıklı yaşlılarda (65 ve üstü) ortalama eliminasyon yarılanma 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, günde 5 ile 20 mg arasında uygulanan dozlar dikkat çekici hiçbir yan etki profili sergilememiştir.

Oral olanzapin verilen erkek hastalara karşın kadın hastalarda ortalama eliminasyon yarılanma 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 güvenilirlik profili göstermiştir.

Oral olanzapin verilen 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 karşın 21.2 L/saat) anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kütle balans çalışması sonucunda radyoişaretleli olanzapinin yaklaşık %57'si, idrarda esas olarak metabolitleri halinde bulunmuştur.

Oral olanzapin verilen sigara içen ve hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ortalama eliminasyon yarılanma 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).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

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.

İrk:

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

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Akut (tek doz) toksisite

Kemirgenlerdeki oral toksisite belirtileri, güçlü antipsikotik 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 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 toksisitesini düşündüren herhangi bir bulguyla karşılaşmamıştır. 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 istenmeyen 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 oral *in vivo* memeli testleri de bulunmaktadır.

Karsinojenite

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Tartarik asit, E334
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışında diğer herhangi bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

Enjeksiyonluk olanzapin, enjeksiyonluk diazepam ile çökelti oluşturacağından aynı enjektör içinde karıştırılmamalıdır.

Enjeksiyonluk olanzapini sulandırmak için enjeksiyonluk lorazepam kullanılmamalıdır çünkü bu kombinasyon sulandırma süresini geciktirir.

Enjeksiyonluk olanzapin, enjeksiyonluk haloperidol ile aynı enjektörde karıştırılmamalıdır çünkü oluşan düşük pH'lı çözeltinin zaman içinde olanzapinin bozunmasına neden olduğu gösterilmiştir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Çözelti (sulandırıldıktan sonra): 1 saat.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Çözeltiyi dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, alüminyum flip off kapak ve lastik tıpalı Tip I cam flakon.

Her bir ambalaj 1 flakon içerir.

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 Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

ZYPREXA'yı, parenteral ürünlerin sulandırılması için uygun standart aseptik teknikleri kullanılarak sadece enjeksiyonluk su ile sulandırınız. Sulandırma için başka bir çözücü kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 6.2).

1. Steril bir şırıngaya 2.1 ml enjeksiyonluk su çekiniz ve bunu ZYPREXA flakona enjekte ediniz.
2. İçindekiler tamamen çözülüp sarı renkli bir çözelti elde edene kadar flakonu çeviriniz. Flakon, 5 mg/ml'lik bir çözelti halinde 11.0 mg olanzapin içerir (1 mg olanzapin, flakon ve şırıngada kalmakta ve böylece 10 mg olanzapinin uygulanması mümkün olmaktadır).
3. Aşağıdaki tablo çeşitli dozlardaki olanzapinin elde edilmesi için gerekli enjeksiyon hacimlerini göstermektedir:

Doz (mg)	Enjeksiyon hacmi (ml)
10	2.0
7.5	1.5
5	1.0
2.5	0.5

4. Çözeltiyi intramusküler yoldan uygulayınız. İntravenöz ya da subkütan yoldan uygulamayınız.
5. Şırıngayı ve kullanılmayan çözeltiyi uygun klinik prosedürlere göre atınız.

6. Çözeltiyi, sulandırdıktan sonraki 1 saat içinde hemen kullanınız.

Parenteral ilaçlar, uygulamadan önce partikül madde açısından gözle kontrol edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Limited Şirketi
Kuşbakışı Cad. Rainbow Plaza
No:4 Kat:3
34662 Altunizade – İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00

Faks : 0 216 474 71 99

8 RUHSAT NUMARASI

117/14

9 İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31 Aralık 2004

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ