KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
OFERTA 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 20 mg olanzapin içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz) 253,06 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Pembe renkli, oval, film kaplı tabletler

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 birçok 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 uygulanan 15 mg veya kombinasyon tedavisinde günde 10 mg (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 semptomları için ek tedavi ile olanzapin tedavisine devam edilmelidir.

Şizofreninin, manik dönemlerin ve bipolar bozuklukta reküransın önlenmesi tedavisi sırasında, günlük doz, kişisel klinik duruma bakılarak günde 5-20 mg arasında ayarlanabilir. Önerilen başlangıç dozundan daha yüksek bir doza, yalnızca klinik olarak uygun şekilde yeniden değerlendirme yapıldıktan sonra geçilmeli ve artış, doz aralıkları 24 saatten kısa olmayacak şekilde yapılmalıdır. Olanzapinin emilimi yiyeceklerden etkilenmediği için, aç veya tok karnına verilebilir. 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 veya 5 mg'dır. Olanzapinin emilimi gıdadan etkilenmediği için, aç veya tok karnına verilebilir. Şizofrenili ergen hastalarda etkililiği 2,5 ila 20 mg/gün'lük esnek dozaj 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 5 mg'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 OFERTA'nın etkililiği sistematik olarak değerlendirilmemiştir; ancak, olanzapinin yetişkin ve ergen hastalardaki farmakokinetik parametrelerinin kıyaslanması ile birlikte yetişkin hastaların verilerinden idame tedavisinin etkililiği tahmin edilebilir. Bu nedenle, genellikle tedaviye cevap veren hastaların akut cevabın dışında remisyonu azaltmak için gereken en düşük 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 veya 5 mg'dır. Olanzapinin emilimi yiyeceklerden etkilenmediği için, aç veya tok karnına verilebilir. Bipolar I bozukluğu olan ergenlerde (manik ya da mikst dönemlerde) etkililiği 2,5 ila 20 mg/gün'lük esnek dozaj aralığında, en sık görülen 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 5 mg'lık doz artışı ya da azaltımı önerilmektedir.

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

İdame tedavisi: Ergen hastalardaki bipolar bozukluğun (manik ya da mikst dönemler) idame tedavisinde OFERTA'nın etkililiği sistematik olarak değerlendirilmemiştir; ancak, olanzapinin yetişkin ve ergen hastalardaki farmakokinetik parametrelerinin kıyaslanması ile birlikte yetişkin hastaların verilerinden idame tedavisinin etkililiği tahmin edilebilir. Bu nedenle, genellikle tedaviye cevap veren hastaların akut cevabın dışında remisyonu azaltmak için gereken en düşük 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 ağız yoluyla alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Bu tip hastalarda daha düşük bir başlangıç dozu (5 mg) düşünülmelidir. Orta derecede karaciğer yetmezliği (siroz, Child-Pugh, sınıf A veya B) olan hastalarda, başlangıç dozu 5 mg olmalıdır ve doz dikkatle artırılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Güvenliliğe ve etkililiğe ilişkin veri olmadığı için 13 yaş altındaki çocuklarda kullanılmaz. 13-17 yaş arası ergenlerde güvenliliğe ve etkililiğe ilişkin veriler kısıtlı olduğu için kullanımı önerilmemekle birlikte fayda/zarar oranı göz önünde bulundurularak potansiyel uzun dönem riskleri de dikkate alınmalıdır. Bu durum birçok vakada hekimleri öncelikli olarak diğer ilaçları kullanmaya yönlendirebilir.

Şizofreni ve bipolar bozuklukla alakalı manik ya da mikst dönemlerin tedavisinde OFERTA'nın güvenliliği ve etkililiği, 13-17 yaş arası ergenlerde yapılan kısa dönemli çalışmalarda saptanmıştır. OFERTA'nın ergenlerde kullanımı 2,5 mg/gün'den 20 mg/gün'e kadar olan doz aralığında OFERTA alan 268 ergende yapılan yeterli ve iyi kontrol edilmiş OFERTA 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. Olanzapin metabolizasyonu sigara içimi ile indüklenebilir. Klinik izleme önerilmektedir ve gerekirse olanzapin dozunun artırılması düşünülebilir (bkz. bölüm 4.5).

Metabolizmayı yavaşlatan (kadın cinsiyeti, geriyatrik yaş, sigara içmeme durumu) birden fazla etkenin varlığı durumunda, başlangıç dozunun azaltılması düşünülmelidir. Bu tip hastalarda doz artırılması gerektiğinde dikkatle yapılmalıdır. (bkz. bölüm 4.5 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Dar açılı glokom 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 yaşlı hastalarda ölüm riski yüksektir. Olanzapin, demansa bağlı psikoz ve/veya davranış bozukluğu 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) yürütülen plasebo kontrollü 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 görülen hasta popülasyonunda altta yatan risk faktörleri arasında, 65 yaş üzerinde olma, disfaji, sedasyon, malnütrisyon 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(CVAE ör. inme, geçici iskemik atak) bildirilmiştir. Serebrovasküler advers olaylarda, oral olanzapinle tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara göre CVAE'de 3 kat artış olmuştur (sırasıyla %1,3'e karşılık %0,4). Serebrovasküler olay görülen, oral 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 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, günde 2,5 mg ile başlanarak, araştırmacının kararına göre günde maksimum 15 mg'a 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 durumda değişiklik 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'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
Bazı ölümcül vakalar da dahil olmak üzere, yaygın olmayan şekilde 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 bir faktör olabileceği bildirilmiştir. Kullanılan antipsikotik kılavuzları ile uyumlu olarak uygun klinik izleme önerilebilir (örn. başlangıçta, olanzapin tedavisine başladıktan 12 hafta sonra ve daha sonra yılda bir kez kan şekerinin ölçülmesi). Olanzapin dahil herhangi bir antipsikotik ajanla tedavi edilen hastalar hiperglisemi (polidipsi, poliüri, polifaji ve güçsüzlük gibi) belirti ve semptomları için ve diabetes mellituslu veya diabetes mellitus risk faktörlerini taşıyan hastalar kötüleşen glukoz kontrolü için düzenli olarak gözlenmelidir. Kilo düzenli olarak

izlenmelidir (örn. başlangıçta, olanzapin tedavisine başladıktan 4, 8 ve 12 hafta sonra ve daha sonra üç ayda bir).

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. Olanzapin dahil, herhangi bir antipsikotik ajanla tedavi gören hastalar, kullanılan antipsikotik kılavuzları ile uyumlu olarak lipidler açısından düzenli olarak izlenmelidir (örn. başlangıçta, olanzapin tedavisine başladıktan 12 hafta sonra ve daha sonra 5 yılda bir).

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 paralitik ileusu ve ilişkili durumları olan hastalarda olanzapinin 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 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 seyrek olarak (> % 0,01 ve < % 0,1) 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, olanzapin, özellikle konjenital uzun QT sendromu, konjestif kalp yetmezliği, kalp hipertrofisi, hipokalemi veya hipomagnezemisi olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, QTc aralığını artırdığı bilinen ilaçlarla birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Tromboembolizm
Olanzapin tedavisinin ve venöz tromboembolizmin geçici ilgisi yaygın olmayan şekilde bildirilmiştir. Olanzapin tedavisi ile venöz tromboembolizm görülmesi arasında bir nedensellik ilişkisi saptanmamıştır. Ancak, şizofrenisi olan hastalarda çoğunlukla venöz

tromboembolizm risk faktörleri var olduğundan, hastaların hareketsizliği gibi VTE ile ilgili tüm risk faktörleri belirlenmeli ve önleyici tedbirler alınmalıdır.

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

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

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

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 advers etkiler göstermiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

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

Uyku apnesi sendromu:

Olanzapin kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn: aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda OFERTA kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

OFERTA tabletleri laktoz içermektedirler. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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, özellikle bu izoenzimi indükleyen veya inhibe eden maddeler olanzapinin farmakokinetiğini etkileyebilir.

CYP1A2'nin indüksiyonu
Olanzapin metabolizması sigara içme ve karbamazepinle indüklenip olanzapin konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir. Olanzapin klerensinde yalnızca hafiften orta dereceye kadar artış gözlenmiştir. Klinik sonuçlar sınırlı olmakla birlikte monitorizasyon tavsiye edilir ve eğer gerekirse olanzapin dozunda artış düşünülebilir (bkz. bölüm 4.2).

CYP1A2'nin inhibisyonu
Spesifik CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksaminin, olanzapinin metabolizmasını belirgin bir şekilde inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Fluvoksamini takiben alınan olanzapinin 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 olarak etkilemediği bulunmuştur.

Olanzapinin diğer ilaçları etkileme potansiyeli
Olanzapin, dopamin agonistlerin direkt ve indirekt etkilerini antagonize edebilir.

Olanzapin, *in vitro* olarak ana CYP450 izoenzimlerini inhibe etmez (ör. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Böylece, *in vivo* çalışmalarda doğrulandığı gibi, belirtilen etkin maddelerde herhangi bir metabolizma inhibisyonu olmadığından özel bir etkileşim beklenmez: 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.

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

Olanzapinin Parkinson hastası ve demansı olan hastalarda anti-Parkinson ilaçları ile birlikte

kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Olanzapinin 13 yaş altı pediyatrik popülasyonda etkililik ve güvenlilik çalışılması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hastalar olanzapin tedavisi sırasında gebe kalırlarsa veya gebe kalmaya niyetleri varsa doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışmalar bulunmamaktadır.

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

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

OFERTA, 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 / Fertilite

Fertilite üzerindeki etkileri bilinmemektedir (Preklinik bilgi için bkz. bölüm 5.3)

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 advers etkiler somnolans ve kilo alımı, eozinofili, prolaktin, kolesterol, glukoz ve trigliserit düzeylerinde artış (bkz. bölüm 4.4), glukozüri, iştah artışı, baş dönmesi, akatizi, Parkinsonizm, lökopeni, nötropeni (bkz. bölüm 4.4), diskinezi, ortostatik hipotansiyon, antikolinerjik etkiler, hepatik aminotransferazlarda geçici asemptomatik artışlar (bkz. bölüm 4.4), döküntü, asteni, yorgunluk, ateş, artralji, artmış alkalen fosfataz, yüksek gama glutamiltransferaz (GGT), yüksek ürik asit, yüksek kreatin fosfokinaz 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın :Eozinofili, lökopeni[10], nötropeni[10]
Seyrek :Trombositopeni[11]

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Aşırı duyarlılık[11]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın :Kilo artışı[1]
Yaygın :Yükselmiş kolesterol düzeyleri[2,3] , yükselmiş glukoz düzeyleri[4], yükselmiş trigliserit düzeyleri[2,5], glukozüri, iştahta artış
Yaygın olmayan :Bazı ölümcül vakalar da dahil olmak üzere çok seyrek olarak ketoasidoz ya da koma ile ilişkili diyabetin alevlenmesi veya gelişmesi (bkz. bölüm 4.4)[11]
Seyrek :Hipotermi[12]

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın :Somnolans
Yaygın :Baş dönmesi, akatizi[6], Parkinsonizm[6], diskinezi[6]
Yaygın olmayan :Nöbet geçmişi ya da nöbet risk faktörü taşıyan birçok vakada nöbetler bildirilmiştir[11], distoni (okülojirasyon dahil)[11], tardif diskinezi[11] ,amnezi9, dizartri, kekeleme11, huzursuz bacak sendromu*
Seyrek :Nöroleptik malign sendrom (bkz. bölüm 4.4)12, ilacın kesilmesinden sonra gelişen semptomlar[7,12]

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan :Epistaksis[9]
Seyrek :Uyku apnesi sendromu

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan :Bradikardi, QTc uzaması (bkz. bölüm 4.4)
Seyrek :Ventriküler taşikardi / fibrilasyon, ani ölüm (bkz. bölüm 4.4)[11]

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın :Ortostatik hipotansiyon[10]
Yaygın olmayan :Tromboembolizm (pulmoner embolizm ve derin ven trombozu dahil)

(bkz.bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın :Kabızlık ve ağız kuruluğu dahil olmak üzere hafif, geçici antikolinerjik etkiler
Yaygın olmayan :Abdominal distensiyon[9] , salya hipersekresyonu[11]
Seyrek :Pankreatit[11]

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın : Özellikle tedavinin ilk dönemlerinde karaciğer aminotransferazlarında (ALT, AST) geçici, asemptomatik yükselmeler (bkz. bölüm 4.4)
Seyrek : Hepatit (hepatoselüler, kolestatik veya mikst karaciğer hasarı dahil)[11]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın :Döküntü
Yaygın olmayan : şığa duyarlılık reaksiyonu, alopesi
Bilinmiyor :Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Kas- iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın :Artralji[9]
Seyrek :Rabdomiyoliz[11]

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan :Üriner inkontinans, üriner retansiyon, idrar yapmada zorlanma[11]

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın :Erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda ve erkeklerde azalmış libido
Yaygın olmayan :Amenore, meme büyümesi, kadınlarda galaktore, jinekomasti/erkeklerde meme büyümesi
Seyrek :Priapizm[12]

Gebelik, pueperiyum durumları ve perinatal hastalıklar

Bilinmiyor :Yeni doğanlarda ilaç yoksunluk sendromu (bkz. bölüm 4.6)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın :Asteni, yorgunluk, ödem, pireksi[10]
Yaygın olmayan :Titreme, yüzde ödem, intihar girişimi[**]
Seyrek :Titreme ve ateş, sersemlik hissi, ani ölüm[**]

Araştırmalar
Çok yaygın :Yükselmiş plazma prolaktin düzeyleri[8]
Yaygın :Artmış alkalen fosfotaz[10], yüksek kreatin fosfokinaz[11], yüksek gama Glutamiltransferaz[10], yüksek ürik asit[10]
Yaygın olmayan :Artmış total bilirubin

---

[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 ≥ %7 kilo artışı çok yaygın (%22,2), ≥ %15 kilo artışı yaygın (%4,2) ve ≥ %25 yaygın olmayan (%0,8) şekilde görülmüştür. Uzun süreli maruziyette (en az 48 hafta), başlangıç vücut ağırlığına göre ≥ %7, ≥ %15 ve ≥ %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 (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/L), yüksek değerlere (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 değerin üst sınırının 2 katı kadar altında kalmıştır.

[9] Birleşik Olanzapin Veritabanındaki klinik çalışmalardan tespit edilen advers olaylar

[10] Birleşik Olanzapin Veritabanında yer alan klinik çalışmalarda ölçülen değerlerin incelenmesine göre

[11] Birleşik Olanzapin Veritabanını kullanarak tespit edilen sıklık ile pazarlama sonrası spontan bildirimlerden belirlenen advers olaylar.

[12] Birleşik Olanzapin Veritabanını kullanarak %95 güven aralığının en üst limitindeki tahmini sıklık ile pazarlama sonrası spontan bildirimlerden tespit edilen advers olaylar.

* Olanzapin klinik çalışma veritabanını kullanarak tespit edilen sıklık ile pazarlama sonrası spontan advers olay bildirimlerinden belirlenen advers olay

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

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 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 advers 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) psikozu 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 (≥ %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 ≥ % 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 yaşın altındaki çocuk hastaların tedavisi için endike değildir. Ergenler ve yetişkinlerin karşılaştırılması için hiçbir çalışma tasarlanmamış olmasına rağmen, ergen çalışmalarından elde edilen veriler, yetişkin çalışmalarından elde edilenler ile karşılaştırılmıştır.

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 olaylar özetlenmektedir. Klinik olarak anlamlı kilo artışının (≥ %7) ergen hasta popülasyonunda benzer maruziyete tabi kalan yetişkinlere kıyasla daha sık meydana geldiği görülmüştür. Kilo artışının ve klinik olarak anlamlı kilo artışı yaşayan ergen hastaların oranı, kısa süreli maruziyete kıyasla uzun süreli maruziyette (en az 24 hafta) daha büyük olmuştur.

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın : Kilo alımı[13], trigliserit düzeylerinde artış[14], iştah artışı

Yaygın : Kolesterol düzeylerinde artış[15]

Sinir sistemi hastalıkları

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Ağız kuruluğu

Hepato-bilier hastalıklar

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

Araştırmalar

Çok yaygın : Toplam bilirubin düzeyinde düşüş, GGT düzeyinde artış, plazma prolaktin düzeylerinde artış[16]

---

[13] Kısa süreli tedavi sonrası (ortalama süre 22 gün), başlangıç vücut ağırlığına (kg) göre ≥ %7 kilo artışı çok yaygın (%40,6), ≥ %15 kilo artışı yaygın (%7,1) ve ≥ %25 kilo artışı da yaygın (%2,5) olarak görülmüştür. Uzun süreli maruziyette (en az 24 hafta), hastaların %89,4'ünde başlangıç vücut ağırlığına göre ≥ %7, %55,3'ünde ≥ %15 ve %29,1'inde ≥ %25 kilo artışı olmuştur.

[14] Sonradan yüksek seviyelere çıkan (≥ 1,467 mmol/L) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri (< 1,016 mmol/L) için izlenmiştir. Açlık trigliserit değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden (≥ 1,016 < 1,467 mmol/L), yüksek değerlere (≥ 1,467 mmol/L) kadar değişmiştir.

[15] Sonradan yüksek seviyelere çıkan (≥ 5,17 mmol/L) başlangıçtaki açlık normal toplam kolesterol düzeylerinin seviyelerindeki değişiklikler (<4,39 mmol/L) yaygın olarak izlenmiştir. Açlık toplam kolesterol değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden (≥ 4,39 - < 5,17 mmol/L), yüksek değerlere (≥ 5,17 mmol/L) kadar değişimi çok yaygındır.

[16] Plazma prolaktin düzeylerindeki artış yetişkin hastaların %47,4'ünde rapor edilmiştir.

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

Sedasyon[a], kilo artışı, baş ağrısı, iştah artışı, baş dönmesi, karın ağrısı[b], ekstremitelerde ağrı, yorgunluk, ağız kuruluğu.

---

[a] hipersomnia, letarji, sedasyon ve somnolansı içerir
[b] alt ve üst karın ağrısını içerir

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

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

---

[a] hipersomnia, letarji, sedasyon ve somnolansı içerir
[b] alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve hepatik enzim karaciğer enzimlerini içerir
alt solunum yolları enfeksiyonu, solunum yolları enfeksiyonu, viral solunum yolları enfeksiyonu, üst solunum yolları enfeksiyonu, viral üst solunum yolları enfeksiyonunu içerir

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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 doz 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 2 g oral olanzapin kullanımını takiben sağ kalım da bildirilmiştir.

Doz aşımı tedavisi
Olanzapin için özel bir antidot bulunmamaktadır. Kusmaya zorlanma 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 stimülasyon hipotansiyonu kötüleştireceği için, epinefrin, dopamin ya da beta agonist aktivitesi olan diğer sempatomimetik ilaçlar kullanılmamalıdır. Olası aritmilerin saptanması için kardiyovasküler izlem gereklidir. Hasta iyileşene kadar yakın tıbbi gözlem ve izleme sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Psikoleptikler, Antipsikotikler

ATC kodu: N05AH03

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

Klinik öncesi çalışmalarda, olanzapin, serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamin D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; kolinerjik muskarinik reseptörler M_1-M_5; α_1 adrenerjik ve histamin H_1 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 D_2 reseptörlerinden çok serotonin $5HT_2$'ye afinite ve *in vivo* model olarak D_2 aktivitesinden çok daha fazla $5HT_2$ aktivitesi göstermiştir. Elektrofizyolojik çalışmalar, olanzapinin motor fonksiyonla ilgili striatal (A9) yolaklarda 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 test 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, D_2 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 D_2 tutulumuna sahip olduklarını göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:
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 prospektif 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 etkililiğe sahip oldukları gösterilmiştir. En az 2 hafta boyunca lityum veya valproat tedavisi uygulanan hastalarda, tedaviye 10 mg olanzapin eklenmesi, 6 haftadan sonra mani ve depresyon semptomlarında, valproat ve lityumun tek başlarına uygulanmasına göre çok daha fazla azalma sağlamıştır.

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

Olanzapin ile birlikte lityumla elde edilen remisyon ve daha sonra tek başına olanzapin ya da lityuma randomize edilmiş manik dönemdeki hastalarda yapılan ikinci bir 12 aylık çalışmada olanzapin, 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 etkililik verileri ile sınırlıdır. Olanzapin günde 2,5 mg esnek doz ile kullanılmaya başlanmış ve 20 mg'a artırılmıştır. Olanzapin ile tedavi sırasında, yetişkinler ile kıyaslandığında ergenler anlamlı oranda daha fazla kilo almıştır. Açlık toplam kolesterol, LDL kolesterol, trigliseritler ve prolaktin düzeylerindeki (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8) değişimlerin büyüklüğü yetişkinlere göre ergenlerde daha fazla olmuştur. Bu etkilerin düzeltilmesine yönelik veri mevcut değildir ve uzun dönem güvenlilik verileri sınırlıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Uzun süreli güvenlilikle ilgili bilgiler başlıca açık-etiketli, ve kontrol grubu olmayan çalışma verileriyle sınırlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Dağılım:
Olanzapinin kan proteinlerine bağlanma oranı 7 ile yaklaşık 1000 ng/ml arasında değişen bir konsantrasyonda; yaklaşık %93'tür. Olanzapin özellikle albümine ve α1-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 ana ilaç olanzapinden kaynaklanmaktadır.

Eliminasyon:
Oral uygulamadan sonra, sağlıklı vakalarda, olanzapinin ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaşa ve cinsiyete göre değişmiştir.

Erkek hastalara karşın kadın hastalarda ortalama atılım yarı ömrü biraz daha uzundur (32,3 saate karşın 36,7 saat) ve klerens daha düşüktür (27,3 L/saate karşın 18,9 L/saat). Buna karşın, olanzapin (5-20 mg) kadın hastalarda da (n=467) erkek hastalarda (n=869) olduğu gibi bir güvenlilik profili göstermiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Geriyatrik popülasyon:
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.

Böbrek yetmezliği:
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 radyoişaretli olanzapinin yaklaşık %57'si, idrarda esas olarak metabolitleri halinde bulunmuştur.

Karaciğer yetmezliği:
Klinik olarak anlamlı (Childs Pugh Sınıflandırması A (n = 5) ve B (n = 1)) sirozu bulunan 6 hastada, bozulmuş karaciğer fonksiyonunun etkisine ilişkin küçük bir çalışma, oral yoldan verilen olanzapinin farmakokinetiği üzerinde çok az etki göstermiştir (2,5 - 7,5 mg tek doz):Hafif ila orta dereceli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan hastalara kıyasla hafifçe artmış sistematik klerense ve daha hızlı eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir (n = 3). Sirozlu hastalarda (4/6;% 67) hepatik fonksiyon bozukluğu olmayan hastalara (0/3;% 0) kıyasla daha fazla sigara içicisi bulunmaktadır.

Irk:
Beyaz, Japon ve Çinli gönüllüler ile yapılan bir klinik çalışmada, bu üç popülasyon arasında farmakokinetik parametreler 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 farklara daha düşük ortalama vücut ağırlığı dahildir ve ergenlerin birkaç tanesi sigara kullananlardır. Bu tip faktörlerin, ergenlerde gözlenen daha yüksek ortalama maruziyete olası katkısı vardır.

Sigara kullanımı:
Sigara içenlere karşın sigara içmeyen hastalarda (kadınlar ve erkekler) ortalama atılım yarılanma ömrü uzamış (30,4 saate karşın 38,6 saat) ve klerens azalmıştır (27,7 L/saate karşın 18,6 L/saat).

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.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut (tek-doz) toksisite

Kemirgenlerdeki oral toksisite belirtileri, güçlü nöroleptik bileşiklerde gözlenen etkilerle uyumludur: hipoaktivite, koma, tremor, klonik konvülziyonlar, 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 tekli oral dozlar aşırı bitkinliğe ve daha yüksek dozlarda bilinç bulanıklığına neden olmuştur.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Farelerde 3 aya ve sıçan ve köpeklerde 1 yıla kadar süren çalışmalarda gözlenen başlıca baskın etkiler SSS depresyonu, antikolinerjik etkiler ve periferik hematolojik bozukluklardır. SSS depresyonuna karşı tolerans gelişmiştir. Yüksek dozlarda büyüme parametreleri azalmıştır. Sıçanlarda prolaktin düzeyindeki artışla uyumlu reversibl etkiler arasında over ve rahim 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 karşılaşılmamıştır. 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 ve 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

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)
Mikrokristal selüloz
Krospovidon
Hidroksipropil selüloz

Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol 3000
Talk
Talk/kırmızı demiroksit (E172) (3/1)

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
28 ve 84 film kaplı tablet içeren Al / Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
224/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 24.05.2010
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
22.04.2025