KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ZYZAPİN 7.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde: 7.5 mg olanzapin
Yardımcı madde(ler): Laktoz monohidrat: 306.45 mg.
Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film tablet.
Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, her iki yüzü düz, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
Yetişkinler:
Olanzapin şizofreni grubu psikotik bozuklukların tedavisinde endikedir.
Olanzapin başlangıç tedavisine yanıt vermiş hastaların idame tedavisinde klinik düzelmenin sağlanmasında etkilidir.
Bipolar bozuklukta olanzapin orta derece ile ağır manik dönemlerin tedavisinde ve bipolar bozuklukta reküransların önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinler:
Şizofreni: Olanzapinin önerilen başlangıç dozu günde 10 mg'dır.
Manik dönem: Başlangıç dozu, monoterapide genellikle günde tek doz uygulanan 15 mg veya kombinasyon tedavisinde günde 10 mg (bkz. 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, karma 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 dönemlerinin ve bipolar bozuklukta rekürransın 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.

Uygulama şekli:

ZYZAPİN bir miktar su ile ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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

Pediatrik popülasyon: Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle 18 yaşın altında olan çocuklarda olanzapin kullanılması tavsiye edilmemektedir. Ergenlerde yapılan kısa dönem çalışmalarında bu hastalardaki kilo alımı, lipid ve prolaktin değişikliklerinin yetişkin hastalarla yapılan çalışmalardan daha fazla olduğu bildirilmiştir (bkz. 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2).

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

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

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

Metabolizmayı yavaşlatan (kadın cinsiyeti, geriatrik, sigara içmeme durumu) birden fazla etkenin varlığı durumunda başlangıç dozunun azaltılması düşünülmelidir. Bu tip hastalarda doz artırılması gerektiğinde dikkatli davranılmalıdır (bkz. 4.5 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Olanzapin bilinen dar açılı glokom riski olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Demansa bağlı psikoz ve/veya davranış bozukluğu

Olanzapin demansa bağlı psikoz ve/veya davranış bozukluklarının tedavisi için onaylanmamıştır ve bu grup hastalarda mortalite ve serebrovasküler olay riskindeki artış nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Demansa bağlı psikozu ve/veya davranış bozukluğu olan yaşlı hastalarda (ortalama yaş 78) yürütülen 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 görülen hasta popülasyonunda 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 görülen, olanzapin ve plasebo alan hastaların tümü önceden var olan risk faktörlerine sahiptir. 75 yaş üzerinde olma ve vasküler/karma 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. 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. Seyrek sayıdaki NMS vakasının, olanzapin alımıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. NMS'un klinik belirtileri hiperpireksi, adale sertliği, zihinsel durum değişikliği ve otonom dengesizliktir (düzensiz nabız veya tansiyon, taşikardi, diaforez ve kardiyak ritim bozukluğu). Ek belirtiler olarak yükselmiş kreatinin fosfokinaz, miyoglobinüre (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği sayılabilir. Eğer hasta NMS'u gösteren 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. 4.8). Bazı vakalarda önceden kilo artışı olmasının kolaylaştırıcı bir faktör olabileceği bildirilmiştir. Özellikle diyabetik hastalarda ve diabetes mellitus gelişmesi için risk faktörleri taşıyan regüler glukoz kontrolü önerilen hastalarda uygun klinik izleme önerilmektedir.

Lipid değişiklikleri

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda olanzapinle tedavi edilen hastalarda lipidlerde istenmeyen değişiklikler gözlenmiştir (bkz. 4.8). Özellikle dislipidemik hastalar ve lipid bozukluğu gelişme riski olan hastalarda, klinik olarak uygun olduğu şekilde lipid değişiklikleri kontrol edilmelidir.

Antikolinerjik aktivite

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

Hepatik fonksiyon

Özellikle tedavinin başlangıcında, karaciğer transaminazlarında [alanin transferaz (ALT), aspartat transferaz (AST)], geçici asemptomatik artışlar yaygın olarak görülmüştür. Yükselen ALT ve/veya AST'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 olunmalıdır. Tedavi sırasında artan ALT ve/veya AST vakaları takip edilmeli ve dozun azaltılması düşünülmelidir. Hepatit teşhisi konan vakalarda (hepatoselüler, kolestatik veya karma 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. 4.8).

Tedavinin kesilmesi

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

QT aralığı

Klinik çalışmalarda, klinik olarak anlamlı QTc uzamaları (Fridericia QT düzeltmesi – başlangıç QTcF < 500 milisaniye olan hastaların başlangıçtan sonraki herhangi bir zamanda [QTcF] ≥ 500 milisaniye), olanzapin ile tedavi edilen hastalarda yaygın değildir (%0.1 - %1) ve ilişkili kardiyak olaylarda plaseboya göre anlamlı fark bulunmamaktadır. Buna rağmen, diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi olanzapin, özellikle konjenital uzun QT sendromu, konjestif kalp yetmezliği, kalp hipertrofisi, hipokalemi veya hipomagnezemisi olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, QTc aralığını artırdığı bilinen ilaçlarla birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Tromboembolizm

Olanzapin tedavisi ve venöz tromboembolizm (VTE) arasında zamansal ilişki çok seyrek (<%0.01) olarak bildirilmiştir. Olanzapin tedavisi ile venöz tromboembolizm görülmesi arasında bir nedensellik ilişkisi saptanmamıştır. Ancak, şizofrenisi olan hastalarda çoğunlukla venöz tromboembolizm risk faktörleri var olduğundan, hastaların hareketsizliği gibi VTE ile ilgili tüm risk faktörleri belirlenmeli ve önleyici tedbirler alınmalıdır.

Genel SSS aktivitesi

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

Nöbetler

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

Tardif Diskinezi

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

Postüral hipotansiyon

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

Çocuklar ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanımı

Olanzapin, çocuklar ve ergenlerin tedavisinde kullanılmak için endike değildir. 13-17 yaş aralığındaki hastalarda yapılan çalışmalar, kilo alımı, metabolik parametrelerde değişimler ve prolaktin düzeylerinde artışlar dahil, çeşitli istenmeyen etkiler göstermiştir. Bu etkiler ile ilişkili uzun dönem sonuçları çalışılmamıştır ve halen bilinmemektedir (bkz. 4.8 ve 5.1).

Laktoz

ZYZAPİN tabletleri laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz 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, bu izoenzimi özellikle indükleyen veya inhibe eden maddeler olanzapinin farmakokinetiğini etkileyebilir.

CYP1A2'nin indüksiyonu

Olanzapin metabolizması sigara içme ve karbamazepinle indüklenip olanzapin konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir. Olanzapin klerensinde yalnızca hafiften orta dereceye kadar artış gözlenmiştir. Klinik sonuçlar sınırlı olmakla birlikte monitorizasyon tavsiye edilir ve eğer gerekirse olanzapin dozunda artış düşünülebilir (bkz. 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 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, eşzamanlı olanzapin kullanımına başlandıktan sonra valproat dozunun ayarlanması gerekmediğini göstermiştir.

SSS ilaçları

SSS depresyonuna neden olan ilaçları kullanan hastalarda ve alkol kullananlarda dikkatli olunmalıdır. Olanzapinin parkinson hastası ve demansı olan hastalarda anti-parkinson ilaçları ile birlikte kullanımı önerilmez (bkz. 4.4).

QTc aralığı

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediatrik popülasyon

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
Hastalar olanzapin tedavisi sırasında gebe kalırlarsa veya gebe kalmaya niyetleri varsa doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Olanzapinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Gebeliğin üçüncü trimesterinde olanzapin kullanan annelerin yeni doğan çocuklarında titreme, hipertoni, letarji ve uyku hali çok nadir spontan olarak bildirilmiştir.
ZYZAPİN gerekli olmadıkça (yalnızca fetüse olabilecek potansiyel riskine karşın potansiyel yararları düşünülerek) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Olanzapin terapötik dozlarda emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde anne sütüyle atılmaktadır.
Sağlıklı kadınlar ile yapılan emzirme ile ilgili bir çalışmada, kararlı durumdaki ortalama yeni doğan maruziyetinin (mg/kg), anneye uygulanan olanzapin dozunun (mg/kg) %1.8'i olduğu tahmin edilmektedir. ZYZAPİN ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Yetişkinler

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

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 bozuklukları:

Yaygın : Eozinofili

Yaygın olmayan : Lökopeni, nötropeni

Bilinmiyor : Trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları:

Bilinmiyor : Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Çok yaygın : Kilo alımı[1]

Yaygın : Kolesterol düzeylerinde artış[2,3], glukoz düzeylerinde artış[4], trigliserit düzeylerinde artış[2,5], glukozüri, iştah artışı

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

Sinir sistemi bozuklukları:

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

Yaygın olmayan : Baş dönmesi, akatizi[6], Parkinsonizm[6], diskinezi[6]

Bilinmiyor : Çoğunda nöbet öyküsü ya da nöbet oluşumu için risk faktörleri olan vakalarda nöbetler, nöroleptik malign sendrom (bkz. 4.4), distoni (okülogirasyon dahil), tardif diskinezi, ilacı bırakma semptomları[7]

Kardiyak bozukluklar:

Yaygın olmayan : Bradikardi, QTc aralığında uzama (bkz. 4.4)

Bilinmiyor : Ventriküler taşikardi/fibrilasyon, ani ölüm (bkz. 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 antikolinerjik etkiler, hazımsızlık

Bilinmiyor : Pankreatit

Hepato-biliyer bozukluklar:

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

Bilinmiyor : Hepatit (hepatoselüler, kolestatik ve karma 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 : İdrar yapamama

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:

Bilinmiyor : Priapizm

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Yaygın : Asteni, yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan : Kaslarda zayıflık

Tüm vücut:

Yaygın olmayan : Göğüs ağrısı

Araştırmalar:

Çok yaygın : Plazma prolaktin düzeylerinde artış[8]

Yaygın olmayan : Yüksek kreatin fosfokinaz, toplam bilirubin düzeyinde artış

Bilinmiyor : Alkalen fosfataz düzeyinde artış

[1] Bütün başlangıç Vücut Kitle İndeksi (BMI) kategorilerinde klinik olarak belirgin kilo artışı görülmüştür. Başlangıç vücut ağırlığına göre ≥ %7 kilo artışı çok yaygın, başlangıç vücut ağırlığına göre ≥ %15 kilo artışı da yaygın olarak görülmüştür. Uzun süreli maruziyette başlangıç vücut ağırlığına göre ≥ %25 kilo artışı çok yaygındır.

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

[3] Sonradan yüksek seviyelere çıkan (≥ 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] Jinekomasti, galaktore ve memede büyüme gibi ilişkili klinik belirtilerle nadiren karşılaşılmıştır. Hastaların çoğunda tedaviye devam edildiğinde normal düzeye dönmüştür.

Uzun süreli maruziyet (en az 48 hafta)

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Demansı olan yaşlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda olanzapin tedavisi, ölüm ve serebrovasküler advers olayların plaseboya göre daha yüksek insidansı ile ilişkilendirilmiştir (bkz. 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) 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.

Çocuklar ve ergenler

Olanzapin, çocuklar ve 18 yaş altındaki ergen hastaların tedavisi için endike değildir. Ergenler ve yetişkinlerin karşılaştırılması için hiçbir çalışma tasarlanmamış olmasına rağmen, ergen çalışmalarından elde edilen veriler, yetişkin çalışmalarından elde edilenler ile karşılaştırılmıştır.

Aşağıdaki tablo, yetişkin hastalara kıyasla ergen hastalarda (13-17 yaş) daha fazla sıklıkta rapor edilen veya sadece ergen hastalar ile yapılan kısa süreli klinik çalışmalarda bildirilen advers etkileri özetlemektedir. Klinik olarak anlamlı kilo artışının (≥ %7) ergen hasta popülasyonunda benzer maruziyete tabi kalan yetişkinlere kıyasla daha sık meydana geldiği görülmüştür. Kilo artışının ve klinik olarak anlamlı kilo artışı yaşayan ergen hastaların oranı, kısa süreli maruziyete kıyasla uzun süreli maruzitte (en az 24 hafta) daha büyük olmuştur. Her sıklık grubu içinde belirtilen advers etkiler azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Çok yaygın : Kilo alımı[9], trigliserit düzeylerinde artış[10], iştah artışı

Yaygın : Kolesterol düzeylerinde artış[11]

Sinir sistemi bozuklukları:

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

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın : Ağız kuruluğu

Hepato-biliyer bozukluklar:

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

Araştırmalar

Çok yaygın : Toplam bilirubin düzeyinde düşüş, GGT düzeyinde artış, plazma prolaktin düzeylerinde artış[12]

[9] Başlangıç vücut ağırlığına göre ≥ %7 kilo artışı çok yaygın, (% 40.6), başlangıç vücut ağırlığına göre ≥ %15 kilo artışı da yaygın olarak görülmüştür. Uzun süreli maruziyette (en az 24 hafta) ergen hastaların başlangıç vücut ağırlıklarına göre yaklaşık yarısında ≥ %15 ve neredeyse üçte birinde ≥ %25 kilo artışı olmuştur. Ergen hastalar içinde en fazla kilo artışı yüksek kilolu ve obezite sınırında olanlarda olmuştur.

[10] Sonradan yüksek seviyelere çıkan (≥ 1.467 mmol/L) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri (<1.016 mmol/L) için izlenmiştir. Açlık trigliserid değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden (≥1.016 - < 1.467 mmol/L), yüksek değerlere (≥ 1.467 mmol/L) kadar değişmiştir.

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

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

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

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

Tedavi

Olanzapinin spesifik bir antidotu yoktur. Kusmaya zorlanma önerilmez. Doz aşımı tedavisinin standart prosedürleri önerilebilir (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 duruma bakarak, hayati organ fonksiyonları izlenmeli ve semptomatik tedavi yapılmalıdır. Epinefrin, dopamin ve beta stimülasyon hipotansiyonu kötüleştireceği için, beta-agonist aktivitesi olan diğer sempatomimetik bileşikler kullanılmamalıdır. Olası aritmileri teşhis edebilmek için kardiyovasküler gözlem gereklidir. Hasta iyileşene kadar yakın tıbbi gözlem ve izleme sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler

ATC kodu: N05A H03

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

Klinik öncesi çalışmalarda, olanzapin, serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; 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 (Ki; < 100 nM) göstermiştir. Olanzapin, *in vitro* olarak dopamin D_2 reseptörlerinden çok serotonin $5HT_2$'ye afinite ve *in vivo* 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 belirteci olan şartlanmış kaçınma yanıtını azaltır. Diğer bazı antipsikotik bileşiklerin aksine, olanzapin "anksiyolitik" teste verilen yanıtı artırır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir tek oral doz (10 mg) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmasında olanzapin, 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.
Olanzapin, pozitif ve negatif semptomları olan 2900'den fazla şizofreni hastasında yapılan iki plasebo kontrollü çalışmanın ikisinde ve üç karşılaştırmalı kontrollü çalışmanın ikisinde, pozitif semptomlarda olduğu kadar, negatif semptomlarda da anlamlı olarak büyük iyileşmeler sağlamıştır.
Farklı seviyelerde şizofreni, şizoafektif ve ilişkili depresif sendromlar (Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeğinde başlangıç ortalaması 16.6) dahil alakalı bozuklukları olan 1481 hastada yapılan bir çok uluslu, çift-kör, karşılaştırma çalışmasında, başlangıç ve bitiş duygudurum skoru değişikliği amaçlı bir sekonder analiz, olanzapinin (-6.0) haloperidole (-3.1) göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme (p=0.001) sağladığını göstermiştir.
Bipolar bozukluğun manik ve karma dönemlerini geçiren hastalarda, manik semptomların azaltılması açısından olanzapin, 3 haftadan sonra hem plasebo, hem de valproat semisodyumdan (divalproeks) daha üstün etki göstermiştir. Olanzapinin haloperidole karşı uygulandığı karşılaştırmalı bir çalışmada, 6 ve 12 haftada hastaların manik ve depresif semptomlarının semptomatik remisyonunun gerçekleşme oranında benzer etkinliğe sahip oldukları gösterilmiştir.
En az 2 hafta boyunca lityum veya valproat tedavisi uygulanan hastalarda, tedaviye 10 mg olanzapin eklenmesi, 6 haftadan sonra mani ve depresyon semptomlarında, valproat ve lityumun tek başlarına uygulanmasına göre çok daha fazla azalma sağlamıştır.
Olanzapinle elde edilen remisyon ve sonrasında olanzapin ya da plaseboya randomize edilmiş manik dönemdeki hastalarda yapılan 12 aylık bir rekürransın önlenmesi çalışmasında olanzapin, bipolar rekürransın primer bitiş noktası için plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermiştir. Olanzapin ayrıca, mani veya depresyon rekürransının önlenmesinde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj sağlamıştır.
Olanzapin ile birlikte lityumla elde edilen remisyon ve daha sonra tek başına olanzapin ya da lityuma randomize edilmiş manik dönemdeki hastalarda yapılan ikinci bir 12 aylık çalışmada olanzapin (%30.0), istatistiksel olarak bipolar rekürransın primer bitiş noktasındaki lityumun (%38.3) altında kalmamıştır (p=0.055).
Olanzapin ile birlikte bir duygudurum dengeleyici ilaçla (lityum ya da valproat) stabilize olan manik veya karma dönemdeki hastalarda yapılan bir 18 aylık birlikte tedavi çalışmasında, sendromik (diagnostik) kriterlere göre tanımlanan bipolar rekürransın geciktirilmesinde, olanzapinin lityum veya valproat ile birlikte uzun süreli tedavi, tek başına lityum veya valproata göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük sağlamamıştır.

Pediatrik popülasyon

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

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; %93 dolaylarında olmuştur. Olanzapin özellikle albümine ve α_1-asitglikoproteine bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Yaşlı olmayan vakalara karşın sağlıklı yaşlılarda (65 ve üstü) ortalama atılım yarı ömrü uzamıştır (33.8 saate karşın 51.8 saat) ve klerens azalmıştır (18.2 L/saate karşın 17.5 L/saat). Yaşlılarda görülen bu farmakokinetik değişkenlik gençlerdekinden farklılık göstermez.

Şizofrenisi olan 65 yaşın üstündeki 44 hastada, günde 5 ile 20 mg arasında uygulanan dozlar dikkat çekici hiçbir yan etki profili sergilememiştir.

Erkek hastalara karşın kadın hastalarda ortalama atılım yarı ömrü daha uzundur (32.3 saate karşın 36.7 saat) ve klerens daha düşüktür (27.3 L/saate karşın 18.9 L/saat). Buna karşın

olanzapin (5-20 mg) kadın hastalarda da (n=467) erkek hastalarda (n= 869) olduğu gibi bir güvenlilik profili göstermiştir.
Sağlıklı vakalara karşın böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 10 mL/dk) 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.
Sigara içen ve hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ortalama atılım yarı ömrü (39.3 saat) uzamış ve klerens (18.0 L/saat) sigara içmeyen sağlıklı vakalara benzer bir şekilde azalmıştır (sırasıyla, 48.8 saat ve 14.1 L/saat).
Sigara içenlere karşın sigara içmeyen hastalarda (kadınlar ve erkekler) ortalama atılım yarılanma ömrü uzamış (30.4 saate karşın 38.6 saat) ve klerens azalmıştır (27.7 L/saate karşın 18.6 L/saat).
Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Olanzapin klinik doz aralığında lineer farmakokinetik özellik gösterir.
Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı:
Gençlere karşın yaşlı hastalarda, erkeklere karşın kadınlarda ve sigara içenlere karşın sigara içmeyenlerde olanzapinin plazma klerensi daha düşüktür. Ancak olanzapinin klerensinin ve yarılanma ömrünün yaş, cinsiyet ve sigara içmenin etkisinin boyutu fertler arasındaki tüm değişkenlikle karşılaştırınca küçüktür.

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

Pediatrik 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 kullanmaktaydı. Bu tip faktörlerin, ergenlerde gözlenen daha yüksek ortalama maruziyete olası katkısı vardır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut (tek doz) toksisite
Kemirgenlerdeki oral toksisite bulguları, güçlü nöroleptik bileşiklerde gözlenen etkilerle uyumludur: hipoaktivite, koma, tremor, klonik konvülsiyonlar, salivasyon ve kilo alımında baskılanma. Medyan letal dozlar yaklaşık 210 mg/kg (fareler) ve 175 mg/kg (sıçanlar) olarak

bulunmuştur. Köpekler, 100 mg/kg'a kadar olan dozları mortalite olmadan tolere edebilmiştir. Klinik bulgular arasında sedasyon, ataksi, tremor, kalp atım hızında artış, solunum güçlüğü, miyozis ve anoreksi bulunmaktadır. Maymunlarda 100 mg/kg'a kadar olan oral dozlar aşırı bitkinliğe ve daha yüksek dozlarda bilinç bulanıklığına neden olmuştur.

Tekrarlanan dozlara bağlı toksisite

Farelerde 3 aya, sıçan ve köpeklerde 1 yıla kadar süren çalışmalarda gözlenen başlıca etkiler SSS depresyonu, antikolinerjik etkiler ve periferik hematolojik bozukluklardır. SSS depresyonuna karşı tolerans gelişmiştir. Yüksek dozlarda büyüme parametreleri azalmıştır.

Sıçanlarda prolaktin düzeyindeki artışla uyumlu reversibl etkiler arasında over ve rahim 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 [eğri altında kalan alan] 12 mg'lık doz verilen bir erkek hasta ile karşılaştırıldığında 12- 15 kez daha yüksektir). Sitopenik köpeklerde, kemik iliğindeki progenitör hücrelerde ya da proliferasyon halindeki hücreler üzerinde olumsuz etki gözlenmemiştir.

Üreme toksisitesi

Olanzapin teratojenik 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 hiçbir 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
Mikrokristalin selüloz
Krospovidon
Hidroksipropil selüloz
Magnezyum stearat
Opadry® Beyaz 15B28388:
Titanyum dioksit
Hidroksipropil metil selüloz
Polietilenglikol
Polisorbat 80
Opadry® II Beyaz 85F18422:
Polivinil alkol
Polietilenglikol
Titanyum dioksit
Talk

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan uzak ve kuru bir yerde, orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film tablet, alüminyum folyo / alüminyum poliamid folyo blister ambalajda, karton kutuda.

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç San.ve Tic. A.Ş.

Adres :Akpınar Mah. Fatih Cad. No:17, 34885
Samandıra - Sancaktepe / İSTANBUL

Telefon :(0216) 398 10 63 - 4 hat

Faks :(0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

227 / 14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ