

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZYPREXA 10 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### **Etkin madde:**

Her bir film kaplı tablet 10 mg olanzapin içerir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Her bir film kaplı tablet 312 mg laktoz monohidrat içerir.

Yardımcı maddelerin tamamı için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Yuvarlak, beyaz, üzerinde "LILLY" ve sayısal tanıma kodu "4117" baskılı film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### **4.1 Terapötik endikasyonlar**

Yetişkinler ve 13-17 yaş arası ergenlerde:

Olanzapin, şizofreni grubu psikotik bozuklukların tedavisinde endikedir.

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

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

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

Bu belge 5078 sayılı kanununun 17. maddesinde yer alan elektronik imza ile onaylanmıştır. Elektronik imza adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxQ3NRak1UQ3NRZW56RG83RG83



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 ZYPREXA'nın güvenliliği ve etkililiği, 13-17 yaş arası ergenlerde yapılan kısa dönemli çalışmalarda saptanmıştır. ZYPREXA'nın ergenlerde kullanımı 2,5 mg/gün'den 20 mg/gün'e kadar olan doz aralığında ZYPREXA alan 268 ergende yapılan yeterli ve iyi kontrol edilmiş ZYPREXA çalışmalarından elde edilen bulgularla desteklenmektedir. Ergenler için önerilen başlangıç dozu yetişkinler için olandan daha düşüktür. (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli) 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 içme yeme durumu) bir den fazla etkenin varlığı durumunda, başlangıç dozunun azaltılması düşünülmelidir. Bu tip hastalarda doz**

artırılması gerektiğinde dikkatle yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 ve 5.2).

Bu belge 50744514  
adresinden kontrol edilebilir.

Güçlü elektronik imza ile aydır. Dokümanın doğruluğu kodu: 171A\*Q3NRKJUC3NRZV56RC83RG83

### 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 örneğin 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, miyoglobülinü (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). ZYPREXA 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. ZYPREXA 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).

### Antikolinergik aktivite

Olanzapin, *in vitro* antikolinergik 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 paralizik 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 hipomagnezemi 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 bilinen semptomlar olarak 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:

ZYPREXA 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 ZYPREXA kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

## **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 induksiyonu

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

### CYP1A2'nin inhibisyonu

Spesifik CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksaminin, olanzapinin metabolizmasını belirgin bir şekilde inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Fluvoksamini takiben alınan olanzapinin maksimum konsantrasyonundaki ortalama artış sigara içmeyen kadınlarda %54 ve sigara içen erkeklerde %77 olmuştur. Olanzapinin ortalama eğri altındaki alan (EAA) artışı, sırasıyla %52 ve %108 olmuştur. Fluvoksamin veya siprofloksasin gibi herhangi bir CYP1A2 inhibitörü kullanımında daha düşük bir olanzapin başlangıç dozu düşünülmelidir. Bir CYP1A2 inhibitörü ile tedavi başlatılmışsa, olanzapin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

### Azalmış biyoyararlanım

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

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

### Olanzapinin diğer ilaçları etkileme potansiyeli

Olanzapin, dopamin agonistlerin direkt ve indirekt etkilerini antagonize edebilir.

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 başladıktan 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**

Bu belge 5070 sayılı Kanunla elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğunu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edebilirsiniz. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 1Z1A-x03NRak1UQ3NRZw56RC83RG83  
ZYPREXA'nın 15 yaş altı pediyatrik popülasyonda etkinliği ve güvenliği çalışılması yapılmamıştır.



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

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın : Eozinofili, lökopeni<sup>10</sup>, nötropeni<sup>10</sup>  
Seyrek : Trombositopeni<sup>11</sup>

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan : Aşırı duyarlılık<sup>11</sup>

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın : Kilo artışı<sup>1</sup>  
Yaygın : Yükselmiş kolesterol düzeyleri<sup>2,3</sup>, yükselmiş glukoz düzeyleri<sup>4</sup>, yükselmiş trigliserit düzeyleri<sup>2,5</sup>, 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)<sup>11</sup>  
Seyrek : Hipotermi<sup>12</sup>

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın : Somnolans  
Yaygın : Baş dönmesi, akatizi<sup>6</sup>, parkinsonizm<sup>6</sup>, diskinezi<sup>6</sup>  
Yaygın olmayan : Nöbet geçmişi ya da nöbet risk faktörü taşıyan birçok vakada nöbetler bildirilmiştir<sup>11</sup>, distoni (okülojirasyon dahil)<sup>11</sup>, tardif diskinezi<sup>11</sup>, amnezi<sup>9</sup>, dizartri, kekeleme<sup>11</sup>, huzursuz bacak sendromu\*<sup>11</sup>  
Seyrek : Nöroleptik malign sendrom (bkz. bölüm 4.4)<sup>12</sup>, ilacın kesilmesinden sonra gelişen semptomlar<sup>7, 12</sup>

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan : Epistaksis<sup>9</sup>  
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)<sup>11</sup>

#### **Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın : Ortostatik hipotansiyon<sup>10</sup>  
Yaygın olmayan : Tromboembolizm (pulmoner embolizm ve derin ven trombozu dahil)

(bkz. bölüm 4.4)

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxQ3NRak1UQ3NRZW56RG83RG83



vücut ağırlığına göre  $\geq$  %7,  $\geq$  %15 ve  $\geq$  %25 kilo artışı çok yaygındır (sırasıyla %64,4, %31,7 ve %12,3).

- <sup>2</sup> Başlangıçta lipid disregülasyonu bulgusu bulunmayan hastaların açlık lipid değerlerindeki (toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritler) ortalama artışlar daha yüksek olmuştur.
- <sup>3</sup> Sonradan yüksek seviyelere çıkan ( $\geq$  6,2 mmol/L) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri ( $<$  5,17 mmol/L) için izlenmiştir. Açlık toplam kolesterol değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden ( $\geq$  5,17 -  $<$  6,2 mmol/L), yüksek değerlere ( $\geq$  6,2 mmol/L) kadar değişimi çok yaygındır.
- <sup>4</sup> Sonradan yüksek seviyelere çıkan ( $\geq$  7 mmol/L) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri ( $<$  5,56 mmol/L) için izlenmiştir. Açlık glukoz değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden ( $\geq$  5,56 -  $<$  7 mmol/L), yüksek değerlere ( $\geq$  7 mmol/L) kadar değişimi çok yaygındır.
- <sup>5</sup> Sonradan yüksek seviyelere çıkan ( $\geq$  2,26 mmol/L) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri ( $<$  1,69 mmol/L) için izlenmiştir. Açlık trigliserid değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden ( $\geq$  1,69 -  $<$  2,26 mmol/L), yüksek değerlere ( $\geq$  2,26 mmol/L) kadar değişimi çok yaygındır.
- <sup>6</sup> 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.
- <sup>7</sup> Olanzapin aniden kesildiğinde terleme, insomnia, tremor, anksiyete, bulantı veya kusma gibi akut semptomlar bildirilmiştir.
- <sup>8</sup> 12 haftaya kadar olan klinik çalışmalarda olanzapinle tedavi edilen hastalarda plazma prolaktin konsantrasyonları normal taban çizgisinde olan prolaktin değerininin üst sınırını yaklaşık %30 aşmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda bu yükselmeler genellikle hafif ve normal değerlerin üst sınırının 2 katı kadar altında kalmıştır.
- <sup>9</sup> Birleşik Olanzapin Veritabanındaki klinik çalışmalardan tespit edilen advers olaylar
- <sup>10</sup> Birleşik Olanzapin Veritabanında yer alan klinik çalışmalarda ölçülen değerlerin incelenmesine göre
- <sup>11</sup> Birleşik Olanzapin Veritabanını kullanarak tespit edilen sıklık ile pazarlama sonrası spontan bildirimlerden belirlenen advers olaylar.
- <sup>12</sup> 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 ( $\geq$  %10) neden olmuştur. Konuşma bozukluğu da yaygın olarak bildirilmiştir. Olanzapinin lityum veya divalproeksle birlikte kullanıldığı tedaviler boyunca hastaların %17,4'ünde, akut tedavi (6 haftaya kadar) boyunca başlangıç kilosuna göre  $\geq$  %7 artış gözlenmiştir. Bipolar bozukluğu olan hastalarda reküransın önlenmesi için uzun süreli olanzapin tedavisi (12 aya kadar), hastaların %39,9'unun kilosunda başlangıç kilolarına göre  $\geq$  %7 artış ile ilişkilendirilmiştir.

### Pediyatrik Popülasyon

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

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

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın : Kilo alımı<sup>13</sup>, trigliserit düzeylerinde artış<sup>14</sup>, iştah artışı  
Yaygın : Kolesterol düzeylerinde artış<sup>15</sup>

### **Sinir sistemi hastalıkları**

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

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın : Ağız kuruluğu

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu ile elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğunu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxQ3NRak1UQ3NRZW56RG83RG83

## 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<sup>16</sup>

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

<sup>14</sup>Sonradan yüksek seviyelere çıkan ( $\geq$  1,467 mmol/L) başlangıçtaki açlık normal seviyeleri ( $<$  1,016 mmol/L) için izlenmiştir. Açlık trigliserit değerinin başlangıçtaki sınır değerlerden ( $\geq$  1,016 -  $<$  1,467 mmol/L), yüksek değerlere ( $\geq$  1,467 mmol/L) kadar değişmiştir.

<sup>15</sup>Sonradan yüksek seviyelere çıkan ( $\geq$  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 ( $\geq$  4,39 -  $<$  5,17 mmol/L), yüksek değerlere ( $\geq$  5,17 mmol/L) kadar değişimi çok yaygındır.

<sup>16</sup>Plazma prolaktin düzeylerindeki artış yetişkin hastaların % 47,4'ünde rapor edilmiştir.

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

Sedasyon<sup>a</sup>, kilo artışı, baş ağrısı, iştah artışı, baş dönmesi, karın ağrısı<sup>b</sup>, ekstremitelerde ağrı, yorgunluk, ağız kuruluğu.

<sup>a</sup> hipersomnia, letarji, sedasyon ve somnolansı içerir

<sup>b</sup> alt ve üst karın ağrısını içerir

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

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

<sup>a</sup> hipersomnia, letarji, sedasyon ve somnolansı içerir

<sup>b</sup> alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve hepatik enzim karaciğer enzimlerini içerir

<sup>c</sup> 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 (TUFAM)'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 semptomimetik 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<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinerjik muskarinik reseptörler M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; α<sub>1</sub> adrenerjik ve histamin H<sub>1</sub> reseptörleri için **güçlü bir antagonist olarak etkilidir. (Ki: 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<sub>2</sub>**

Bu belge 507 sayılı Elektronik Sesi Kanununa göre elektronik ortamda dijital imzalanmıştır. Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı Kurum ve İşleri Bakanlığı tarafından hazırlanmıştır. Bu belgeyi kontrol edebilirsiniz. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: IZ1AYQ3NRak1UQ3NRZw56RG83RG83

reseptörlerinden çok serotonin 5HT<sub>2</sub>'ye afinite ve *in vivo* model olarak D<sub>2</sub> aktivitesinden çok daha fazla 5HT<sub>2</sub> aktivitesi göstermiştir. Elektrofizyolojik çalışmalar, olanzapinin motor fonksiyonla ilgili striatal (A9) yollarda az etki gösterirken, selektif olarak mezolimbik (A10) dopaminerjik nöronların ateşlenmesini azalttığını ortaya koymuştur. Olanzapin, motor yan etkilerin göstergesi olan katalapsinin 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<sub>2</sub> reseptör tutulumuna göre daha yüksek 5HT<sub>2A</sub> 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<sub>2</sub> 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.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu ile yapılan e-İmza Kanunu ile oluşturulmuştur. Elektronik imza ile oluşturulmuş bir belge olup, elektronik imza ile yapılmıştır. Güvenli elektronik imza ağı ile aydındır. Dokümanın do, ruşama kodu : IZ1A103NRak11UQ3NRZW56RG88RG83

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 güvenilirlik verileri sınırlıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Uzun süreli güvenilirlikle 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  $\alpha_1$ -asit-glikoproteine bağlanmaktadır.

#### Biyotransformasyon:

Olanzapin, konjugatif ve oksidatif yollarla karaciğerde metabolize olur. Dolaşımdaki ana metaboliti, kan beyin engelini aşamayan, 10-N-glukuroniddir. Sitokrom P450-CYP1A2 ve P450-CYP2D6 N-desmetil ve 2-hidroksimetil metabolitlerinin oluşumuna katkıda bulunurlar, her ikisi de hayvan deneylerinde olanzapinden daha az *in vivo* farmakolojik aktivite göstermiştir. Hakim olan farmakolojik aktivite 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 saatte karşın 36,7 saat) ve klirens daha düşüktür (27,3 L/saate karşın 18,9 L/saat). Buna karşın, olanzapinin (3-20 mg) kadın hastalarda da (n=467) erkek hastalarda (n= 809) olduğu gibi bir güvenilirlik profili göstermiştir.

Bu belge 50783 sayılı Bakanlık Kararı ile yayımlanmıştır. Dokümanın baskı ve kopya edilmesinde değişiklik yapılmamıştır. Bu belgeyi kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ağı ile ayırdır. Dokümanın doğrulama kodu: IZ1A-XQ3NRak1UQ3NRZY66RG83RG83

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.

İrk:

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 içmeyenlere karşın olanzapinin plazmatik klerensinde daha düşüktür. Ancak, olanzapinin klerensinin ve yarılanma ömrünün yaş, cinsiyet ve sigara içmenin etkisinin boyutu fertler arasındaki tüm değişkenlikle karşılaştırınca küçüktür.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre hazırlanmış olup, elektronik imza ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 1Z1A×Q3NRak1UQ3NRZw56RG83RG83 adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 1Z1A×Q3NRak1UQ3NRZw56RG83RG83

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

#### Akut (tek-doğ) toksisite

Kemirgenlerdeki oral toksisite belirtileri, güçlü nöroleptik bileşiklerde gözlenen etkilerle uyumludur: hipoaktivite, koma, tremor, klonik konvülsiyonlar, salivasyon ve kilo alımında baskılanma. Medyan letal dozlar yaklaşık 210 mg/kg (fareler) ve 175 mg/kg (sıçanlar) olarak bulunmuştur. Köpekler, 100 mg/kg'a kadar olan dozları mortalite olmadan tolere edebilmiştir. Klinik belirtiler arasında sedasyon, ataksi, tremor, kalp atım hızında artış, solunum güçlüğü, miyozis ve anoreksi bulunmaktadır. Maymunlarda 100 mg/kg'a kadar olan 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, antikolinergik etkiler ve periferik hematolojik bozukluklardır. SSS depresyonuna karşı tolerans gelişmiştir. Yüksek dozlarda büyüme parametreleri azalmıştır. Sıçanlarda prolaktin düzeyindeki artışla uyumlu reversibl etkiler arasında over ve rahim ağırlıklarında azalma ve vajinal epitel ve meme bezindeki morfolojik değişiklikler bulunmaktadır.

#### Hematolojik toksisite

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

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Hidroksipropilselüloz (hiproloz)

Krospovidon

Mikrokristalin selüloz

Magnezyum stearat

Tablet kaplama:

Metilhidroksipropilselüloz (hipromelloz)

Beyaz renk karışımı (hipromelloz, titanyum dioksit E171, makrogol, polisorbata 80)

Karnauba mumu

Mavi gıda mürekkebi (şellak (Laccifero tachardia lacca kerr böceği kaynaklı), makrogol, propilen glikol, indigo karmin E132)

### 6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

### 6.3 Raf ömrü

36 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

15-30°C arasındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 28 adet film kaplı tablet içeren alüminyum blister ambalajlarda

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti

Acıbadem Mah. Çeçen Sokak

Akasya Acıbadem Kent Etabı

A Blok Kat: 3

34660 Üsküdar / İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00

Faks : 0 216 474 71 99

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxQ3NRak1UQ3NRZW56RG83RG83

**8. RUHSAT NUMARASI**

2019/210

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15 Nisan 2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

.....