

ARTWORK DESIGN STANDARD FOLDING BOX



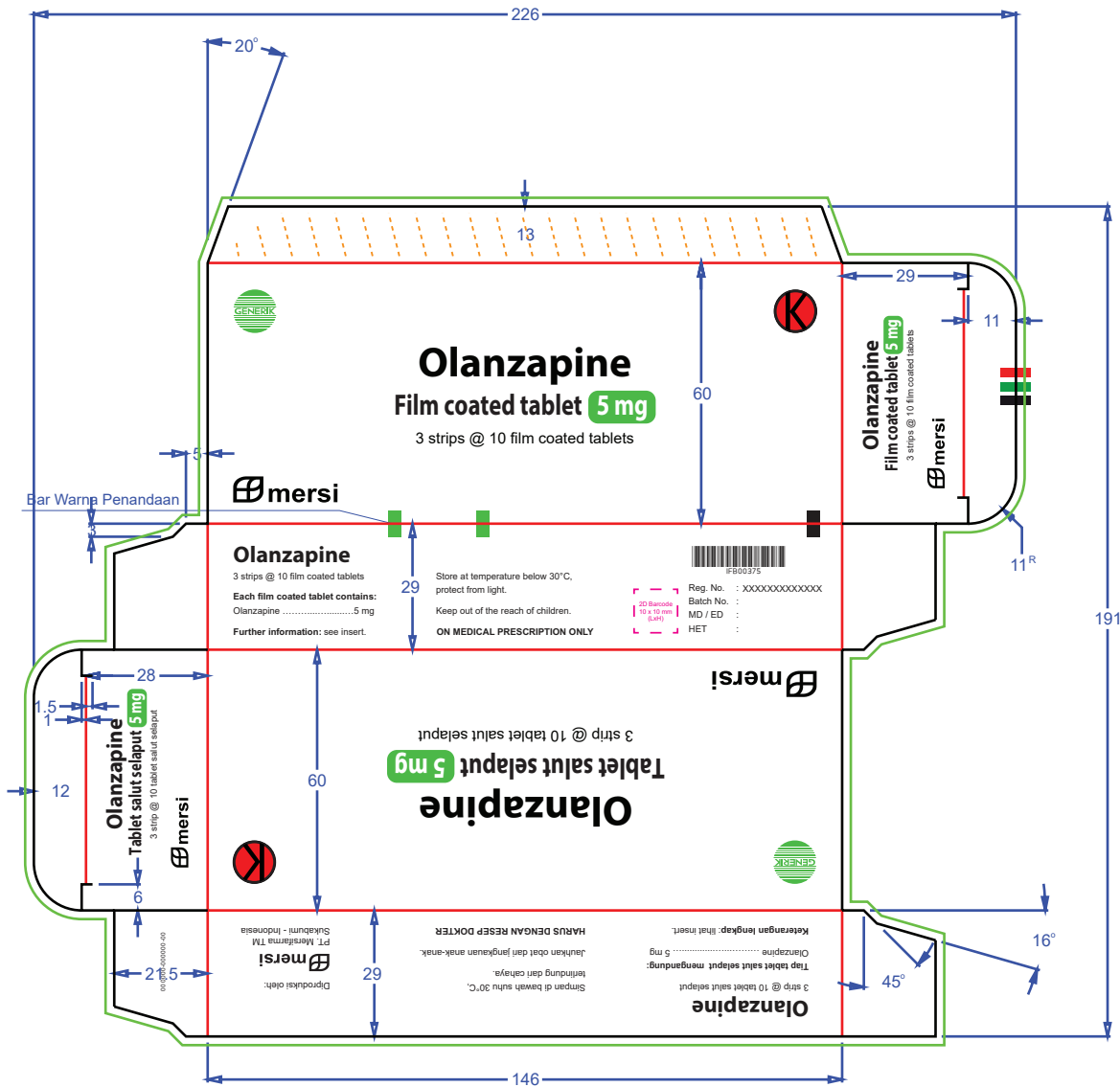
PT. MERSIFARMA TIRMAKU MERCUSANA
DEPARTEMEN DESIGN & PACKAGING

Date of use: 17/02/2025
(DD-MM-YYYY)

OLANZAPINE 5			
Dimension (L x W x H) 146 x 29 x 60 mm			
Material	Packsize/Primary	Primary	No. Reg.
Carton Duplex 270g	3 strip @ 10 tablet salut selaput	MST/ PE15/ AL20/ EAA30	XXXXXXXXXXXX

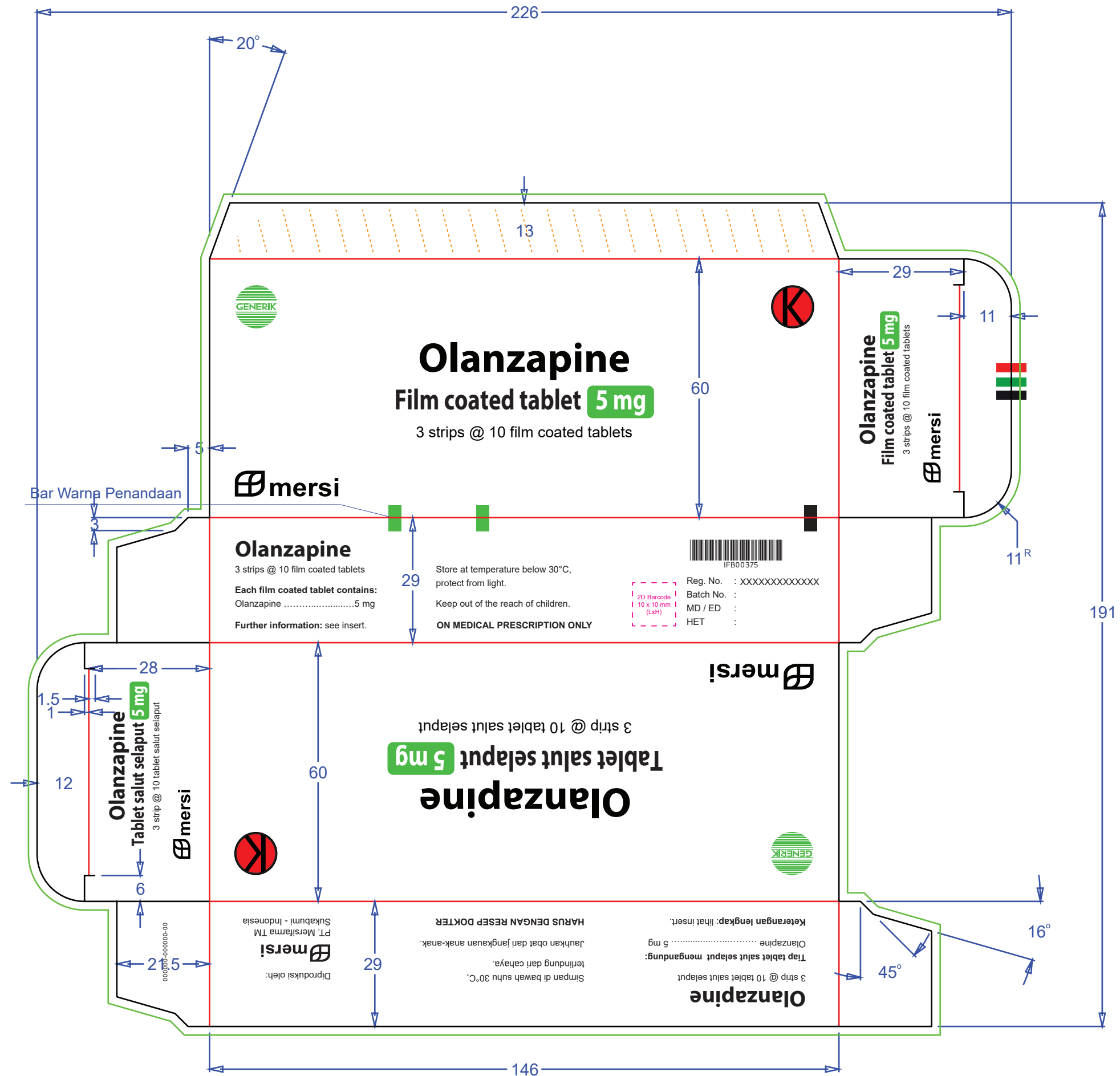
Front / Rear Panel			Left / Right Side Panel		Top Closure Panel		
Type Font			Type Font		Type Font		
Product Name	Dosage Form	Another Font	Product Name	Another Font	Product Name	Dosage Form	Another Font
Myriad Pro, Bold	Myriad Pro, Bold	Arial	Myriad Pro, Bold	Arial	Myriad Pro, Bold	Myriad Pro, Bold	Arial
27pt	19pt	10pt	15pt	6pt	14pt	11pt	6pt

SKETCHES



Not at scale - Size in mm

	Cut								Material Code  IFB00375
	Crease								
	Outside Bleed	Ø10mm	Ø10mm	24 x 6mm (LxH)	16 x 4mm (LxH)	GREEN TC 4115	RED TC 1315	Black	
	Glue Flap	Finishing : Full Varnish Type Water Base							



ARTWORK DESIGN STANDARD POLYCEL



PT. MERSIFARMA TIRMAKU MERCUSANA
DEPARTEMEN DESIGN & PACKAGING

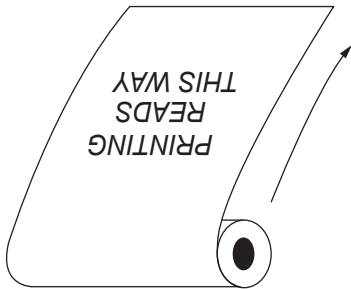
Date of use: 17/02/2025
(DD-MM-YYYY)

OLANZAPINE 5	
Size (L x W) 140 x 59 mm	
Material	No. Reg
MST/PE15/AL20/EAA30	XXXXXXXXXXXX

Front / Rear Panel		
Type Font		
Product Name	Dosage Form	Another Font
Myriad, Bold	Myriad, Bold	Arial, Regular
12pt	7pt	5pt

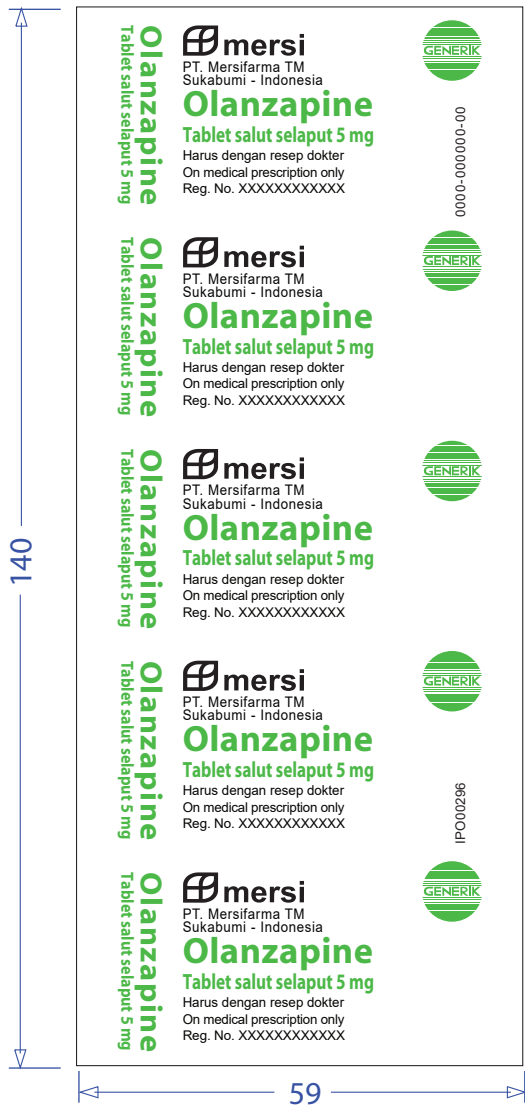
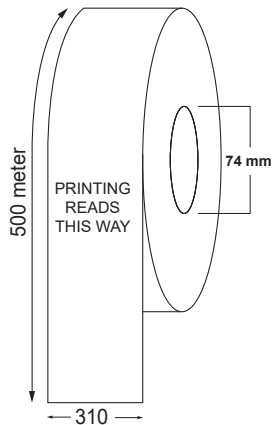
SKETCHES

PRINTING LAYOUT



Bottom of design leading into machine

ROLL PRINTED POLYCEL



Not at scale - Size in mm

				Material Code
Ø 8mm	16 x 4mm (LxH)	Black	GREEN TC 4115	IPO00296



Size (L x W) 485 x 200 mm

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

	
16 x 4mm (LxH)	TEXT Black
Material Code IIN00363	

Note:

CHECKED & APPROVED BY				
R&D		RA		
Tgl:	Tgl:	Tgl:	Tgl:	Tgl:
Staff/SPV	Manager	Staff/SPV	Manager	Dir. Prod. Dev



Date of use: 14/11/2025

Olanzapine

Tablet Salut Selaput

PEMERIAN OBAT

Olanzapine 5

Tablet cembung salut selaput warna putih, diameter 8.00 mm, penandaan atas mf, penandaan bawah polos.

Olanzapine 10

Tablet cembung salut selaput warna putih, diameter 10.0 mm, penandaan atas mf, penandaan bawah polos.

KOMPOSISI

Tiap tablet salut selaput Olanzapine 5 mengandung Olanzapine 5 mg
Tiap tablet salut selaput Olanzapine 10 mengandung Olanzapine 10mg

ZAT TAMBAHAN

Olanzapine 5

Lactose Monohydrate, Crospovidone, Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose LH-11, Hydroxypropyl cellulose, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium Stearate, Sodium Lauryl Sulfate, Bahan peyalut (Colloidal silicon dioxide, Macrogol, Polyvinyl Alcohol, Titanium Dioxide, Talc), Purified water.

Olanzapine 10

Lactose Monohydrate, Crospovidone, Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose LH-11, Hydroxypropyl cellulose, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium Stearate, Sodium Lauryl Sulfate, Bahan peyalut (Colloidal silicon dioxide, Macrogol, Polyvinyl Alcohol, Titanium Dioxide, Talc), Purified water.

CARA KERJA

Olanzapine adalah agen antipsikotik, antimanik, dan penstabil mood yang menunjukkan profil farmakologis luas pada berbagai sistem reseptor. Dalam studi praklinis, olanzapine menunjukkan afinitas reseptor (K_i < 100 nM) terhadap serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₁, 5HT₂, dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, reseptor muskarinik kolinergik M₁-M₅, α₁ adrenergic ; serta reseptor histamin H₁. Studi perilaku pada hewan mengindikasikan 5HT₂, dopamin, dan antagonisme kolinergik, yang konsisten dengan profil pengikatan reseptor tersebut. Olanzapine menunjukkan afinitas *in vitro* yang lebih tinggi terhadap serotonin 5HT₂ dibandingkan reseptor dopamin D₂, serta aktivitas 5HT₂ yang lebih tinggi dibandingkan D₂ dalam model *in vivo*. Studi elektrofisiologi memperlihatkan bahwa olanzapine secara selektif menekan aktivitas neuron dopaminergik mesolimbik (A10), dengan sedikit pengaruh terhadap jalur striatal (A9) yang terlibat dalam fungsi motorik. Olanzapine mengurangi conditioned avoidance response, suatu uji yang mengindikasikan aktivitas antipsikotik, pada dosis lebih rendah daripada dosis yang menimbulkan katealeksi, yaitu efek yang menunjukkan potensi efek samping motorik. Berbeda dengan beberapa agen antipsikotik lainnya, olanzapine meningkatkan respons dalam uji "ansiolitik". "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa". Dalam studi Positron Emission Tomography (PET) dosis tunggal oral (10 mg) pada sukarelawan sehat, olanzapine menghasilkan okupansi reseptor 5HT_{2A} yang lebih tinggi dibandingkan reseptor dopamin D₂. Selain itu, studi Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) pada pasien skizofrenia menunjukkan bahwa pasien yang responsif terhadap olanzapine memiliki okupansi D₂ striatal yang lebih rendah dibandingkan dengan beberapa antipsikotik lain dan pasien yang responsif terhadap risperidone, sementara tingkat okupansi reseptor 5HT_{2A} yang responsif terhadap clozapine. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

FARMAKOKINETIK

Hasil - Parameter farmakokinetik utama dari obat uji Olanzapine (BN: TF 23153) dibandingkan dengan obat referensi Zyprexa® (BN: D668903) menunjukkan rasio sebagai berikut:

Parameters	T	R
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	438.72 (176.30)	437.93 (161.34)
C _{max} (ng/mL)	13.06 (5.42)	13.00 (3.91)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	560.13 (261.84)	557.14 (244.83)
t _{1/2} (h)	4.25 (2.0) - 14.30	4.53 (2.0) - 8.30
t _{1/2} (h)	30.04 (5.93)	29.19 (6.62)

Tingkat bioekivalensi dalam hal luas absorpsi terbukti untuk kedua sediaan dengan menggunakan penilaian rerata geometrik serta analisis Interval Kepercayaan (CI) 90% dengan α = 5,00%.

INDIKASI

Olanzapine diindikasikan untuk pengobatan akut dan pemeliharaan skizofrenia dan psikosis lain dengan gejala positif (contoh: delusi, halusisi, gangguan berpikir, delusional dan curiga) dan/atau gejala negatif (contoh: flattened affect, menarik diri secara emosional dan sosial, kesulitan berbicara) yang menonjol. Olanzapine juga dapat meringankan gejala pasien dengan penyakit kejiwaan lain yang sudah ada sebelumnya (gangguan afektif sekunder) yang umumnya terkait dengan skizofrenia dan gangguan terkait. Olanzapine efektif dalam memelihara perbaikan klinis selama terapi lanjutan pada pasien yang telah menunjukkan respons pada awal terhadap pengobatan.

Olanzapine diindikasikan untuk pengobatan episode manik sedang hingga berat. Pada pasien yang episode maniknya merespons pengobatan dengan olanzapine, olanzapine diindikasikan untuk pencegahan kekambuhan pada pasien dengan gangguan bipolar (lihat CARA KERJA).

POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN

Posologi

Dewasa

Skizofrenia dan gangguan terkait: Dosis awal yang direkomendasikan untuk olanzapine adalah 10 mg/hari. Episode manik: Dosis awal adalah 15 mg/hari dalam monoterapi atau 10 mg/hari dalam terapi kombinasi (lihat CARA KERJA).

Pencegahan kekambuhan pada gangguan bipolar: Dosis awal yang direkomendasikan adalah 10 mg/hari. Untuk pasien yang telah menggunakan olanzapine untuk pengobatan episode manik, harap melanjutkan terapi untuk mencegah kekambuhan dengan dosis yang sama. Jika terjadi episode manik baru, campuran, atau depresi terjadi, pengobatan dengan olanzapine harus dilanjutkan (dengan optimalisasi dosis sesuai kebutuhan), menggunakan terapi tambahan untuk mengobati gejala suasana hati, seperti yang diindikasikan secara klinis.

Selama pengobatan untuk skizofrenia, dosis harian untuk episode manik dan pencegahan kekambuhan pada gangguan bipolar selanjutnya dosis harian dapat disesuaikan berdasarkan status klinis individu dalam rentang 5-20 mg/hari. Peningkatan dosis yang melebihi dosis awal yang direkomendasikan disarankan hanya setelah penilaian ulang klinis yang sesuai dan umumnya harus dilakukan pada interval tidak kurang dari 24 jam. Olanzapine dapat diberikan tanpa memperhatikan waktu makan karena penyerapannya tidak terpengaruh oleh makanan. Pengurangan dosis secara bertahap harus dipertimbangkan ketika menghentikan olanzapine.

Anak-anak dan remaja: Olanzapine belum dilakukan penelitian pada subjek di bawah usia 18 tahun.

Pasien lanjut usia: Dosis awal yang lebih rendah (5 mg/hari) tidak secara rutin diindikasikan, tetapi harus dipertimbangkan untuk pasien berusia 65 tahun ke atas ketika terjamin secara klinis (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN).

Pasien dengan gangguan ginjal dan/atau hati: Dosis awal yang lebih rendah (5 mg) harus dipertimbangkan untuk pasien tersebut. Dalam kasus insufisiensi hati yang moderat (sirosis, Child-Pugh Kelas A atau B), dosis awal harus 5 mg dan hanya boleh ditingkatkan dengan perhatian khusus. Jenis kelamin: Dosis awal dan rentang dosis tidak perlu diubah secara rutin untuk pasien wanita, dibandingkan dengan pasien laki-laki.

Perokok: Dosis awal dan rentang dosis tidak perlu diubah secara rutin untuk non-perokok, dibandingkan dengan pasien perokok. Bila terdapat lebih dari satu faktor yang dapat mengakibatkan metabolisme yang lebih lambat (jenis kelamin perempuan, usia geriatric, status non-perokok), maka perlu dipertimbangkan untuk mengurangi dosis awal. Peningkatan dosis, jika diperlukan, harus dilakukan secara konservatif pada pasien-pasien tersebut (lihat INTERAKSI OBAT).

Cara Pemberian

Obat ini diberikan secara oral.

KONTRAINDIKASI: Hipersensitif terhadap zat aktif atau salah satu bahan tambahan yang tercantum pada bagian EXCIPIENT. Pasien yang diketahui memiliki risiko glaukoma sudut sempit.

EFEK SAMPING

Dewasa

Efek yang tidak diinginkan yang sangat umum terjadi terkait dengan penggunaan Olanzapine adalah kantuk, peningkatan berat badan, peningkatan kadar prolaktin, kolesterol, glukosa, dan trigliserida (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN), glukosuria, peningkatan nafsu makan, pusing, akatisia, parkinsonisme (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN), dyskinesia, hipotensi ortostatik, efek antikolinergik, peningkatan aminotransferase hati tanpa gejala sementara (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN), ruam, astenia, kelelahan, dan edema.

Daftar tabel reaksi yang tidak diinginkan Tabel berikut menyajikan daftar reaksi yang tidak diinginkan dan hasil investigasi laboratorium yang diperoleh dari laporan spontan maupun uji klinis. Pada setiap kelompok frekuensi, reaksi yang tidak diinginkan disusun berdasarkan tingkat keseriusan yang menurun. Istilah frekuensi yang digunakan didefinisikan sebagai berikut: sangat umum (≥ 1/10), umum (≥ 1/100 hingga < 1/10), tidak umum (≥ 1/1.000 hingga < 1/100), jarang (≥ 1/1.000 hingga < 1/1.000), sangat jarang (< 1/10.000), tidak diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia). "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Sangat umum	Umum	Jarang	Tidak diketahui
Gangguan sistem limfatik darah			
	Eusinofilia Leukopenia, termasuk neutropenia		Trombositopenia
Gangguan Sistem Kekebalan Tubuh			
	Pireksia		Reaksi alergi (misalnya reaksi anafilaktoid, angioedema, pruritus, atau urtikaria)
Gangguan Metabolisme dan Nutrisi			
Berat Badan Meningkat	Kadar Kolesterol tinggi, Kadar Glukosa tinggi Kadar Trigliserida tinggi Glukosuria Menambah nafsu makan		Perkembangan atau perburukan diabetes yang kadang-kadang berhubungan dengan ketoasidosis atau koma, termasuk beberapa kasus yang fatal (lihat bagian PERINGATAN DAN PERHATIAN)
Gangguan sistem saraf			
Mengantuk	Pusing Akathisia Parkinsonisme Dyskinesia	Amnesia Tremor Sindrom Kaki Gelisah (Restless Legs Syndrom)	Kejang dalam sebagian besar kasus dilaporkan adanya riwayat kejang atau faktor resiko kejang. Sindrom Malignant Neuroleptik (lihat bagian PERINGATAN DAN PERHATIAN) Dystonia (termasuk oculogyraton) Tardive dyskinesia Gejala akibat penghentian

Gangguan Pernapasan, Toraks, dan Mediastinum			
		Epitaksis	
Gangguan Jantung			
	Perpanjangan QTc Bradikardia (lihat bagian PERINGATAN DAN PERHATIAN)		Vertikal takikardi/fibrilasi, kematian mendadak (lihat bagian PERINGATAN DAN PERHATIAN)
Gangguan pembuluh darah			
Hipotensi Ortostatik		Tromboemboli (termasuk emboli paru dan trombosis vena dalam) (lihat bagian PERINGATAN DAN PERHATIAN)	
Gangguan Saluran Cerna			
	Efek antikolinergik ringan dan sementara, termasuk konstipasi dan mulut kering	Distensi abdomen Air liur Hipersekreasi	Pankreatitis
Gangguan hepato-biliaris			
	Peningkatan enzim aminotransferase hati (ALT, AST) yang bersifat sementara dan tanpa gejala, terutama pada pengobatan awal (lihat bagian PERINGATAN DAN PERHATIAN)		Hepatitis Penyakit kuning
Gangguan kulit dan jaringan lunak			
	Ruam	Reaksi fotosensitivitas Alopecia (kebotakan)	Reaksi Obat dengan Eosinofilia dan Sistem Sistemik (DRESS)
Gangguan muskuloskeletal dan jaringan ikat			
	Artralgia (nyeri sendi)		Rhabdomyolysis
Gangguan ginjal dan saluran kemih			
		Inkontinensia urin Retensi urin	Hesiiasi urin
Gangguan sistem reproduksi dan payudara			
			Priapisme
Gangguan secara umum dan keseluruhan			
	Lemas Kelelahan Edema		
Investigasi			
Peningkatan kadar prolaktin plasma	Peningkatan alkali fosfatase Gamma-Tinggi Glutamattransferase (GGT) (ULI) Asam Urat Tinggi (μmol/L)	Kreatin fosfokinase tinggi Peningkatan bilirubin total	

Paparan jangka panjang (setidaknya 48 minggu) Proporsi pasien yang mengalami perubahan berat badan, kadar glukosa, kolesterol total/LDL/HDL atau trigliserida yang merugikan secara klinis meningkat seiring waktu. Pada pasien dewasa yang menyelesaikan terapi selama 9-12 bulan, laju peningkatan glukosa darah rata-rata melambat setelah sekitar 6 bulan terapi.

Informasi tambahan tentang populasi khusus

Dalam uji klinis pada pasien lanjut usia dengan demensia, pengobatan dengan olanzapine memiliki risiko kematian dan efek samping serebrovaskular yang lebih tinggi dibandingkan dengan placebo. Efek samping yang sangat umum terkait dengan penggunaan olanzapine pada kelompok pasien ini adalah gaya berjalan dan atuh yang tidak normal. Pneumonia, peningkatan suhu tubuh, lesu, eritema, halusinasi visual, dan inkontinensia urin juga sering teramati.

Dalam uji klinis pada pasien dengan kondisi psikosis akibat induksi obat (agonis dopamin) yang terkait dengan penyakit Parkinson, memburuknya gejala Parkinson dan halusinasi dilaporkan sangat umum dan lebih sering terjadi dibandingkan dengan placebo "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Remaja (Usia 13 - 17 tahun)

Jenis dari efek yang tidak diinginkan teramati pada pasien remaja yang diobati dengan olanzapine yang serupa dengan yang ditemukan pada pasien dewasa. Tabel berikut ini merangkum istilah-istilah efek samping obat dan frekuensinya yang hanya teridentifikasi selama uji klinis pada pasien remaja (usia 13 hingga 17 tahun).

Tubuh secara keseluruhan
Sangat umum (>10%): Berat badan meningkat >7% dari berat badan awal (kg)
Sistem Pencernaan
Umum (1-10%): Mulut kering
Sangat umum (>10%): Peningkatan nafsu makan
Sistem saraf
Sangat umum (>10%): Sedasi
Kimia Klinis
Sangat umum (>10%): ALT/SGPT > 3x ULN semua pasien secara acak dengan nilai awal ALT ≤ 3X ULN
Sangat umum (>10%): AST/SGOT Meningkat
Sangat umum (>10%): Bilirubin total - Menurun
Sangat umum (>10%): Kolesterol total, puasa normal hingga batas normal <200 mg/dl hingga ≥ 200 mg/dl dan <240 mg/dl)
Sangat umum (>10%): GGT - Meningkat
Sangat umum (>10%): Prolaktin - Meningkat
Sangat umum (>10%): Trigliserida, puasa normal hingga tinggi (<150 mg/dl, hingga ≥ 200 mg/dL)

Pasien remaja yang diobati dengan olanzapine mengalami efek samping peningkatan kadar prolaktin yang secara signifikan lebih tinggi dan peningkatan rata-rata kadar prolaktin yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dewasa.

Peningkatan enzim aminotransferase hati lebih sering terjadi pada remaja dibandingkan pada pasien

Efek sedasi lebih sering terjadi pada remaja dibandingkan orang dewasa. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

PERINGATAN DAN PERHATIAN

Selama pengobatan antipsikotik, perbaikan kondisi klinis pasien mungkin memerlukan waktu beberapa hari hingga beberapa minggu. Pasien harus dipantau secara ketat selama periode ini.

Psikosis terkait demensia dan/atau gangguan perilaku

Olanzapine tidak direkomendasikan untuk stabil dengan psikosis terkait demensia dan/atau gangguan perilaku dan tidak direkomendasikan untuk digunakan pada kelompok pasien ini karena adanya peningkatan kematian dan risiko serebrovaskular. Dalam uji klinis terkontrol placebo (durasi 6-12 minggu) pada pasien lanjut usia (usia rata-rata 78 tahun) dengan psikosis terkait demensia dan/atau gangguan perilaku, terdapat peningkatan 2 kali lipat kejadian kematian pada pasien yang diobati dengan olanzapine dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan placebo (3,5% vs 1,5%). Insiden kematian yang lebih tinggi tidak berhubungan dengan dosis olanzapine (dosis harian rata-rata 4,4 mg) atau durasi pengobatan. Faktor risiko yang dapat memperburuk respons pasien ini untuk meningkatkan angka kematian termasuk usia > 65 tahun, disfasia, sedasi, malnutrisi, dan dehidrasi, kondisi paru (pneumonia, dengan atau tanpa aspirasi), atau penggunaan benzodiazepin secara bersamaan. Namun, kejadian kematian lebih tinggi pada pasien yang diobati dengan olanzapine dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan placebo yang tidak memiliki faktor risiko ini. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Dalam uji klinis yang sama, Cerebrovascular Adverse Event (CVAE, misalnya stroke, serangan iskemik jantung, kematian, dilaporkan. Terdapat peningkatan CVAE 3 kali lipat pada pasien yang diobati dengan olanzapine dibandingkan dengan placebo pada pasien yang mengalami peningkatan 1,3% vs 0,4%). Semua pasien yang diobati dengan olanzapine dan placebo yang mengalami kejadian serebrovaskular memiliki faktor risiko yang sudah ada sebelumnya. Usia > 75 tahun dan demensia tipe psikotikcampuran diidentifikasi sebagai faktor risiko CVAE yang berhubungan dengan pengobatan olanzapine. Efektivitas olanzapine tidak terbukti dalam uji coba ini. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Penyakit Parkinson

Penggunaan olanzapine dalam pengobatan psikosis terkait agonis dopamin pada pasien dengan penyakit Parkinson tidak dianjurkan. Dalam uji klinis, perburukan gejala Parkinson dan halusinasi dilaporkan sangat umum dan lebih sering terjadi dibandingkan dengan placebo (lihat EFEK SAMPING), dan olanzapine tidak lebih efektif daripada placebo dalam pengobatan gejala psikotik. Dalam uji coba ini, pasien pada awalnya diharuskan dengan dosis efektif terendah dari produk obat anti-Parkinson (agonis dopamin) dan tetap menggunakan produk obat anti-Parkinson dan dosis yang sama selama penelitian. Olanzapine dimulai dengan 2,5 mg/hari dan dititrasi hingga maksimum 15 mg/hari berdasarkan penilaian peneliti. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Sindrom Neuroleptic Malignant (NMS)

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) adalah kondisi yang berpotensi mengancam nyawa yang terkait dengan produk obat antipsikotik. Kasus yang jarang dilaporkan sebagai NMS juga telah diterima terkait dengan olanzapine. Gejala klinis NMS adalah hiperpreaksi, kekakuan otot, perubahan status mental, dan bukti ketidakstabilan otonom (denyut nadi atau tekanan darah yang tidak teratur, takikardia, diareosis, dan disritmia jantung). Tanda-tanda tambahan dapat mencakup peningkatan kreatin fosfatokinase, mioglobinuria (rhabdomyolisis), dan gagal ginjal akut. Jika pasien mengalami tanda dan gejala yang mengindikasikan NMS, atau mengalami demam tinggi yang tidak dapat dijelaskan tanpa manifestasi klinis tambahan dari NMS, semua obat antipsikotik, termasuk olanzapine harus dihentikan.

Hiperkalemia dan diabetes

Hiperkalemia atau eksserasasi diabetes yang sudah ada sebelumnya, yang kadang-kadang berhubungan dengan ketoasidosis atau koma, sangat jarang dilaporkan, termasuk beberapa kasus yang fatal. Pada beberapa kasus, peningkatan berat badan sebelumnya telah dilaporkan yang mungkin merupakan faktor predisposisi. Pemantauan klinis yang tepat dianjurkan pada pasien diabetes dan pasien dengan faktor risiko pengembangan diabetes mellitus.

Perubahan lipid

Efek samping pada perubahan lipid telah diamati pada pasien yang diobati dengan olanzapine dalam uji klinis terkontrol placebo (lihat EFEK SAMPING). Dianjurkan untuk dilakukan pemantauan klinis yang sesuai.

Aktivitas antikolinergik

Meskipun olanzapine menunjukkan aktivitas antikolinergik secara *in vitro*, berdasarkan uji klinis menunjukkan rendahnya kejadian terkait. Namun, karena pengalaman klinis dengan olanzapine pada pasien dengan penyakit yang memerlukan tindakan disarankan untuk berhati-hati saat meresepkan untuk pasien dengan hipertrofi prostat, atau ileus paralitik dan kondisi terkait. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Fungsi hati

Peningkatan sementara dan asimtomatik dari enzim aminotransferase hati, ALT, AST telah sering terlint, terutama pada pengobatan awal. Perhatian harus diberikan dan tindak lanjut harus dilakukan pada pasien dengan peningkatan ALT dan/atau AST, pada pasien dengan tanda dan gejala gangguan fungsi hati, dan/atau pasien dengan tanda dan gejala yang sudah ada sebelumnya yang terkait dengan cadangan fungsional hati yang terbatas, dan pada pasien yang sedang diobati dengan obat-obatan yang berpotensi hepatotoksik. Dalam kasus di mana hepatitis (termasuk hepatoseluler, kolestatik atau cedera hati campuran) telah didiagnosis, pengobatan olanzapine harus dihentikan.

Neutropenia

Perhatian harus diberikan pada pasien dengan jumlah leukosit dan/atau neutrofil yang rendah untuk alasan apapun, pada pasien yang menerima obat-obatan yang diketahui menyebabkan neutropenia, pada pasien dengan riwayat depresi olanzapine tulangoksistias akibat obat, pada pasien dengan depresi sunsum tulang yang disebabkan oleh penyakit yang menyertai, terapi radiasi atau kemoterapi, dan pada pasien dengan kondisi hipereosinofilik atau penyakit mieloproliferatif. Neutropenia telah dilaporkan secara umum ketika olanzapine dan valproate digunakan secara bersamaan (lihat EFEK SAMPING).

Penghentian pengobatan

Gejala akut seperti berkering, insomnia, tremor, kegelisahan, mual, atau muntah telah dilaporkan sangat jarang (<0,01%) ketika olanzapine dihentikan secara tiba-tiba. Pengurangan dosis secara bertahap harus dipertimbangkan ketika menghentikan olanzapine. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Terbatasnya data pada penggunaan bersama dengan litium dan valproate (lihat CARA KERJA). Tidak ada data klinis yang tersedia pada terapi bersamaan olanzapine dan carbamazepine, namun studi farmakokinetik telah dilakukan (lihat bagian INTERAKSI OBAT).

Interval QT

Dalam uji klinis, olanzapine tidak dikaitkan dengan peningkatan interval QT absolut. Hanya 8 dari 1685 subjek yang mengalami peningkatan interval QTc pada beberapa kesempatan. Namun, seperti halnya antipsikotik lainnya, hati-hati ketika olanzapine diresepkan dengan obat-obatan yang diketahui dapat meningkatkan interval QTc, terutama pada orang tua, pada pasien dengan sindrom kongenital panjang QT, gagal jantung kongestif, hipertrofi jantung, hipokalsemia, atau hipomagnesemia. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Tromboemboli

Hubungan temporal antara pengobatan olanzapine dan tromboemboli vena sangat jarang (<0,01%) dilaporkan. Hubungan kasual antara terjadinya tromboemboli vena dan pengobatan dengan olanzapine belum ditemukan. Namun, karena pasien dengan skizofrenia sering kali datang dengan faktor risiko tromboemboli vena, maka semua faktor risiko yang mungkin terjadi pada VTE, misalnya imobilisasi pasien, harus diidentifikasi dan tindakan pencegahan harus dilakukan. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Aktivitas SSP secara umum

Mengingat efek dari olanzapine pada sistem saraf pusat (SSP), maka harus hati-hati ketika mengombinasikannya dengan obat lain yang bekerja pada SSP dan alkohol. Karena menunjukkan antagonisme dopamin *in vitro*, olanzapine antagonis terhadap efek agonis dopamin secara langsung dan tidak langsung.

Kejang

Olanzapine harus digunakan dengan hati-hati pada pasien yang memiliki riwayat kejang atau mereka yang memiliki faktor-faktor yang dapat menurunkan ambang kejang. Kejang telah dilaporkan jarang terjadi pada pasien ketika diobati dengan olanzapine. Pada sebagian besar kasus ini, riwayat kejang atau faktor risiko kejang telah dilaporkan. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Tardive Dyskinesia

Dalam studi pemantauan dengan durasi satu tahun atau kurang, olanzapine dikaitkan dengan insiden tardive dyskinesia yang muncul setelah pengobatan yang secara statistik signifikan lebih rendah. Namun risiko tardive dyskinesia meningkat dengan paparan jangka panjang, dan oleh karena itu jika tanda atau gejala tardive dyskinesia muncul pada pasien yang menggunakan olanzapine, pengurangan atau penghentian dosis harus dipertimbangkan. Gejala-gejala ini dapat memburuk untuk sementara atau bahkan timbul setelah penghentian pengobatan.

Reaksi Obat dengan Eosinofilia dan Gejala Sistemik (DRESS)

Reaksi Obat dengan Eosinofilia dan Gejala Sistemik (DRESS) telah dilaporkan terkait penggunaan olanzapine. DRESS terdapat dari kombinasi reaksi alergi yang parah yang dapat mencakup demam, dermatitis eksfoliatif, eosinofilia, demam, limfadenopati, dan satu atau lebih komplikasi sistemik seperti hepatitis, nefritis, pneumonitis, miokarditis, dan perikarditis. Hentikan penggunaan olanzapine jika timbul resiko terjadi DRESS. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Hipotensi postural

Hipotensi postural jarang terjadi pada lansia dalam uji klinis olanzapine. Seperti halnya antipsikotik lainnya, dianjurkan agar tekanan darah diukur secara berkala pada pasien berusia di atas 65 tahun. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Kematian jantung

Dalam sebuah penelitian observasional retrospektif, pasien yang diobati dengan antipsikotik atipikal (termasuk olanzapine) atau antipsikotik tipikal dengan dosis yang sama dapat menyebabkan peningkatan kematian jantung mendadak (SCD) dibandingkan dengan non-pengguna antipsikotik (hampir dua kali lipat risikonya dibandingkan dengan non-pengguna). Dalam laporan pascapemasaran dengan olanzapine, kejadian SCD sangat jarang dilaporkan.

Laktosa

Pasien dengan masalah herediter langka berupa intoleransi galaktosa, defisiensi laktase total, atau malabsorpsi glukosa-galaktosa tidak boleh menggunakan obat ini.

KEHAMILAN DAN MENYUSUI

Kehamilan: Tidak ada penelitian yang memadai dan terkontrol dengan baik pada wanita hamil. Pasien harus disarankan untuk memberi tahu dokter mereka jika mereka hamil atau akan menjalankan program hamil selama pengobatan dengan olanzapine. Namun, karena terbatasnya pengalaman manusia, olanzapine digunakan pada kehamilan hanya jika potensi manfaatnya sesuai dengan potensi risikonya terhadap janin. Laporan spontan sangat jarang diterima untuk tremor, hipertonia, lesu dan kantuk pada bayi yang lahir dari ibu yang menggunakan olanzapine selama semester ke-3.

Laktasi: Dalam sebuah penelitian pada wanita sehat yang menyusui, olanzapine diekskresikan dalam ASI. Paparan pada bayi diperkirakan hanya sekitar 1,8% dari dosis olanzapine ibu. Pasien menyusui disarankan untuk tidak menyusui bayi jika mereka menggunakan olanzapine. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

INTERAKSI OBAT

Interaksi potensial yang mempengaruhi olanzapine

Karena olanzapine dimetabolisme oleh CYP1A2, zat-zat yang secara spesifik dapat menginduksi atau menghambat isoenzim ini dapat mempengaruhi farmakokinetik olanzapine.

Induksi CYP1A2

Metabolisme olanzapine dapat disebabkan oleh merokok dan karbamazepin, yang dapat menyebabkan penurunan konsentrasi olanzapine. Hanya peningkatan clearance olanzapine sedikit hingga sedang yang telah diamati. Konsekuensi klinis cenderung terbatas, tetapi pemantauan klinis dianjurkan dan peningkatan dosis olanzapine dapat dipertimbangkan jika perlu (lihat bagian POSOLOGI).

Penghambatan CYP1A2

Fluvoxamine, inhibitor CYP1A2 spesifik, telah terbukti secara signifikan menghambat metabolisme olanzapine. Rata-rata peningkatan C_{max} olanzapine setelah pemberian fluvoxamine adalah 54% pada perempuan bukan perokok dan 77% pada laki-laki perokok. Peningkatan rata-rata AUC olanzapine adalah 52% dan 108%. Dosis awal olanzapine yang lebih rendah harus dipertimbangkan pada pasien yang menggunakan fluvoxamine atau penghambat CYP1A2 lainnya, seperti ciprofloxacin. Penurunan dosis olanzapine harus dipertimbangkan jika pengobatan dengan inhibitor CYP1A2 dimulai. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Penurunan bioavailabilitas

Arang aktif mengurangi bioavailabilitas olanzapine oral sebesar 50 hingga 60% dan harus diminum setidaknya 2 jam sebelum atau sesudah olanzapine.

Flouxetine (inhibitor CYP2D6), antasida dosis tunggal (aluminium, magnesium) atau simetidin belum ditemukan secara signifikan mempengaruhi farmakokinetik olanzapine.

Potensi olanzapine mempengaruhi produk obat lain

Olanzapine dapat melawan efek agonis dopamin langsung dan tidak langsung. Olanzapine tidak menghambat isoenzim CYP450 utama secara *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dengan demikian, tidak ada interaksi khusus yang diharapkan seperti yang diverifikasi melalui penelitian *in vivo* di mana tidak ada penghambatan metabolisme zat aktif berikut ini yang ditemukan: antidepressan trisiklik (sebagian besar mewakili jalur CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofilin (CYP1A2) atau diazepam (CYP3A4 dan 2C19).

Olanzapine tidak menunjukkan interaksi ketika diberikan bersama dengan litium atau biperiden. Pemantauan terapeutik terhadap kadar plasma valproate tidak menunjukkan bahwa penyesuaian dosis valproate diperlukan setelah pemberian olanzapine secara bersamaan.

Aktivitas sistem saraf pusat (SSP) secara umum

Perhatian harus diberikan pada pasien yang menerima produk obat yang dapat menyebabkan depresi sistem saraf pusat (SSP).

OVERDOSIS

Tanda dan Gejala

Gejala yang sangat umum dalam overdosis meliputi takikardia, agitasi / agresivitas, dysarthria, berbagai gejala ekstrapiramidal dan mengurangi tingkat kesadaran mulai dari sedasi sampai koma. Gejala lain yang signifikan terkait overdosis termasuk delirium, kejang, koma, kemungkinan sindrom Neuroleptic Malignant (NMS), depresi pernapasan, aspirasi, hipertensi atau hipotensi, aritmia jantung dan cardiopulmonary arrest. Kasus kematian telah dilaporkan pada overdosis akut serendah 450 mg, namun terdapat pula laporan pasien yang bertahan hidup setelah overdosis akut hingga 1500 mg. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa".

Manajemen Overdosis

Tidak ada obat penawar khusus untuk Olanzapine. Induksi emesis tidak dianjurkan. Prosedur standar untuk manajemen overdosis dapat diindikasikan (yaitu bilas lambung, pemberian arang aktif). Pemberian arang aktif terbukti mengurangi bioavailabilitas Olanzapine sebanyak 50 sampai 60%. "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa". Pengobatan simptomatik dan pemantauan fungsi organ vital harus dilakukan sesuai dengan presentasi klinis, termasuk pengobatan hipotensi dan kolaps sirkulasi dengan dukungan fungsi pernapasan. Jangan gunakan Epinephrin, Dopamin, atau agen simpatomimetik lainnya dengan aktivitas beta-agonis karena stimulasi beta dapat memperburuk hipotensi. Pemantauan kardiovaskular diperlukan untuk mendeteksi kemungkinan aritm