

ARTWORK DESIGN STANDARD FOLDING BOX



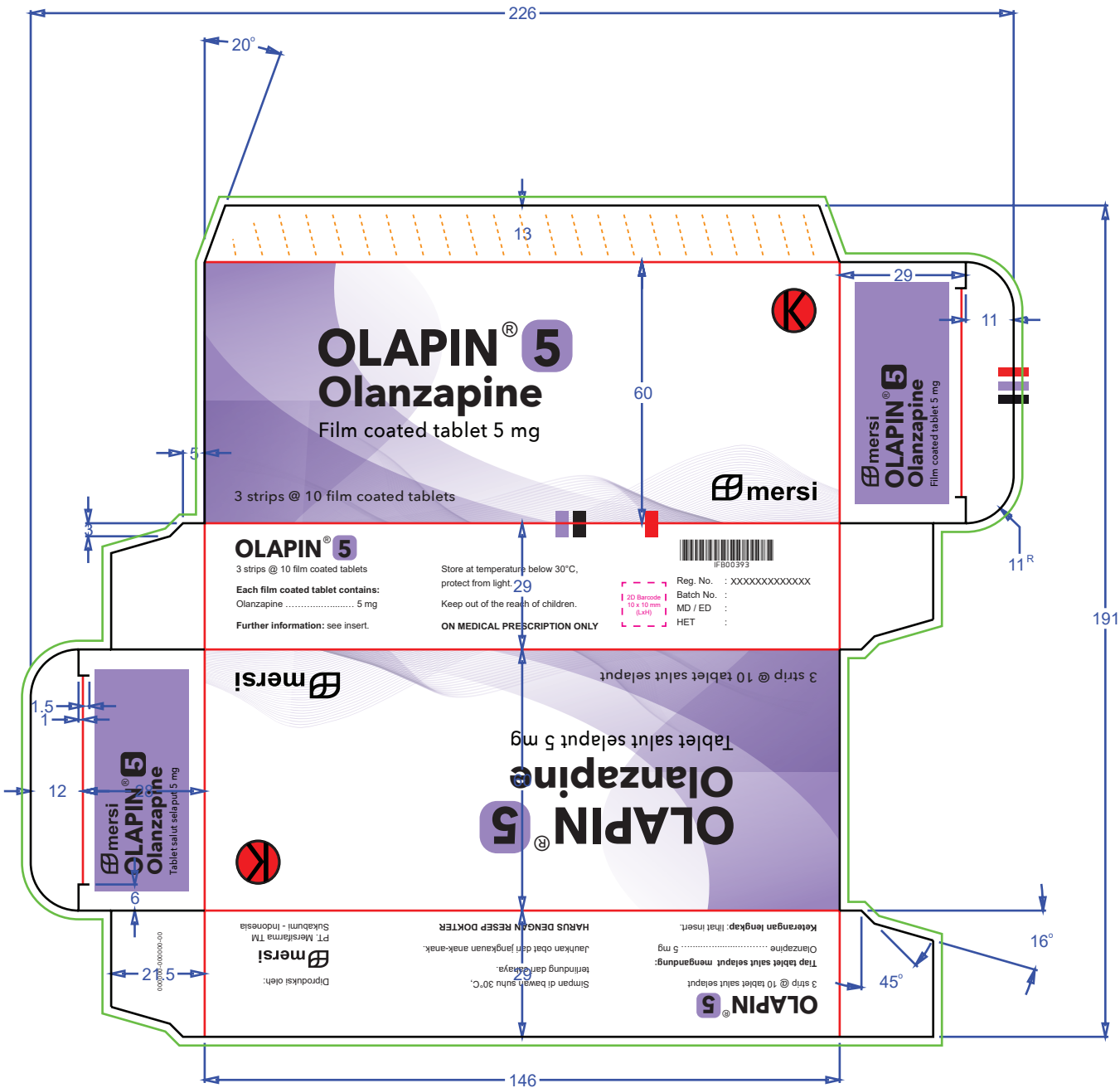
PT. MERSIFARMA TIRMAKU MERCUSANA
DEPARTEMEN DESIGN & PACKAGING

Date of use: 12/02/2025
(DD-MM-YYYY)

OLAPIN 5			
Dimension (L x W x H) 146 x 29 x 60 mm			
Material	Packsizes/Primary	Primary	No. Reg.
Carton Duplex 270g	3 strips @ 10 film coated tablets	MST/ PE15/ AL20/ EAA30	XXXXXXXXXXXX

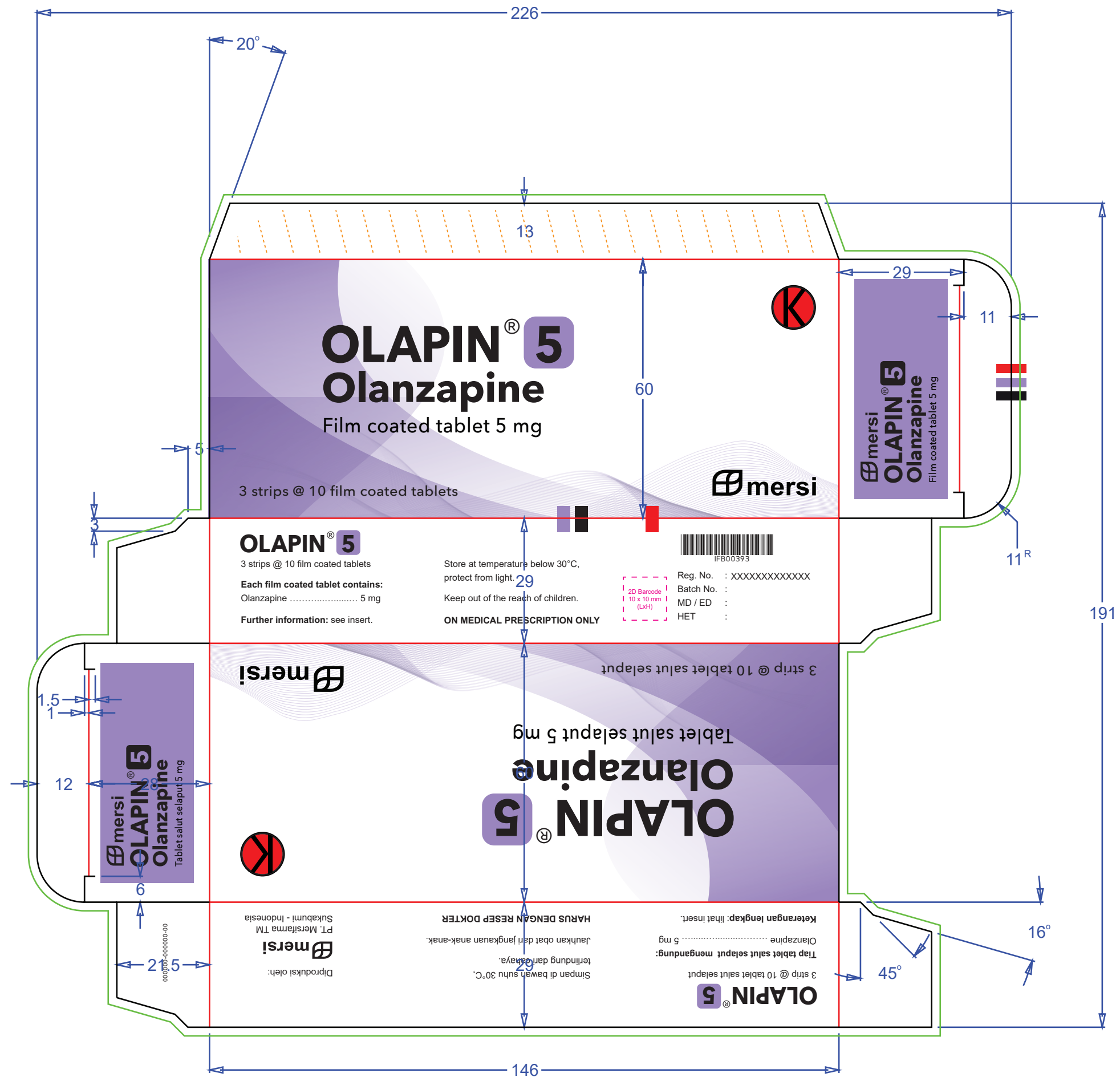
Front / Rear Panel			Left / Right Side Panel			Top Closure Panel	
Type Font			Type Font			Type Font	
Product Name	Active Ingredient	Another Font	Product Name	Active Ingredient	Another Font	Product Name	Another Font
Avenir Next, Bold	Avenir Next, Bold	Avenir Next	Avenir Next, Bold	Avenir Next, Bold	Avenir Next, Bold	Avenir Next, Bold	Avenir Next
32pt	25pt	8-12pt	16pt	12pt	6pt	16pt	6pt

SKETCHES



Not at scale - Size in mm

	Cut								Material Code
	Crease								
	Outside Bleed								
	Glue Flap								
		Ø10mm	24 x 6mm (LxH)	16 x 4mm (LxH)	Gradient TC 2512 to White	LIGHT PURPLE TC 2512	RED TC 1315	Black	 IFB00393
		Finishing : Full Varnish Water Base							



ARTWORK DESIGN STANDARD POLYCEL



PT. MERSIFARMA TIRMAKU MERCUSANA
DEPARTEMEN DESIGN & PACKAGING

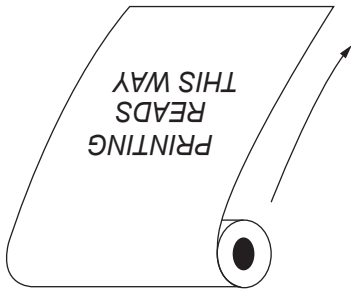
Date of use: 12/02/2025
(DD-MM-YYYY)

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

Front / Rear Panel		
Type Font		
Product Name	Active Ingredient	Another Font
Avenir Next, Bold	Avenir Next, Bold	Avenir Next, Medium
12pt	9,5pt	5pt

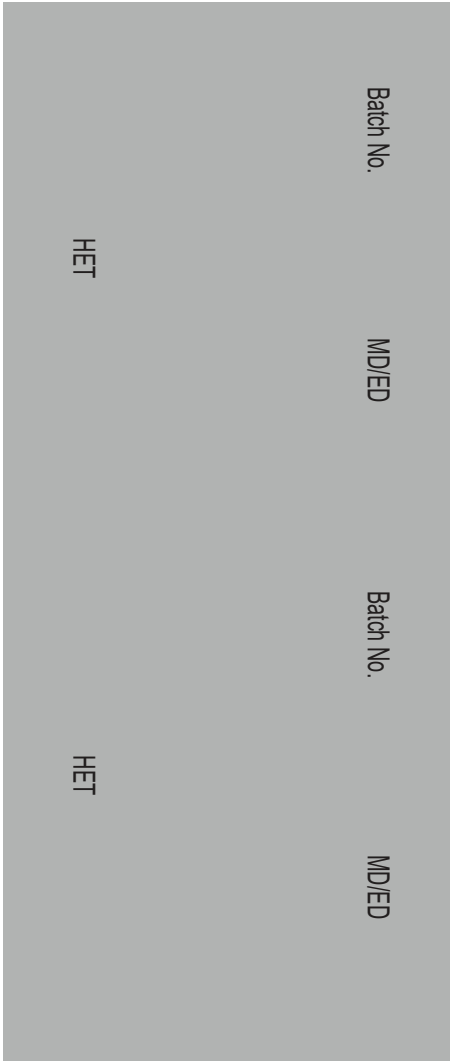
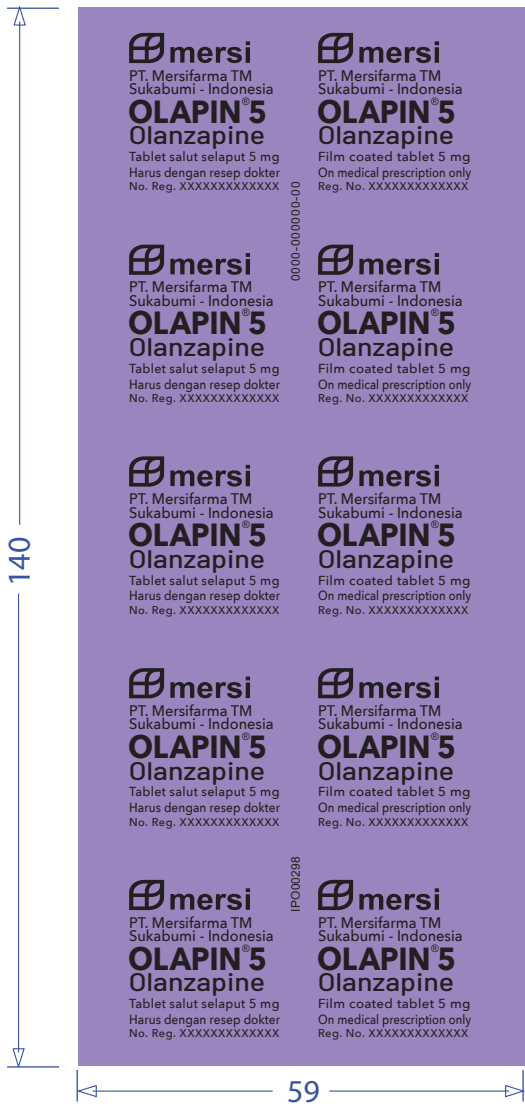
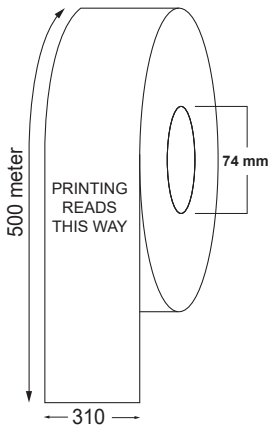
SKETCHES

PRINTING LAYOUT



Bottom of design leading into machine

ROLL PRINTED POLYCEL



Not at scale - Size in mm

			Material Code
16 x 4 mm (LxH)	LIGHT PURPLE TC 2512	Black	IPO00298

ARTWORK DESIGN STANDARD INSERT

OLAPIN 5 & 10

Size (L x W) 485 x 200 mm

Material

HVS Paper 60g

Packsizes/Primary

Box, 3 strips @ 10 film coated tablet

Primary

Strip

No. Reg

[illegible]

Front / Back	
Type Font	
Product Name	Another Font
Avenir Next, Bold	Arial Regular / Bold
11pt	6pt

	
16 x 4mm (LxH)	TEXT Black
Material Code IIN00381	

Note:

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

DISTUJUI OLEH BPOM: 04/12/2025



PT. MERSIFARMA TIRMAKU MERCUSANA
DEPARTEMEN DESIGN & PACKAGING

Date of use: 13/11/2025
(DD-MM-YYYY)

[illegible][illegible]

Not at scale - Size in mm
ID: EREG10024412500211

STANDARD SECONDARY 2025

OLAPIN®
Olanzapine
Film coated tablet

DRUG DESCRIPTION

Olapin 5

White convex film coated tablet with, diameter 8.00 mm, Upper initial mf and Lower initial blank.

Olapin 10

White convex film coated tablet with, diameter 10.0 mm, Upper initial mf and Lower initial blank.

COMPOSITION

Each film coated tablet OLAPIN 5 contain Olanzapine 5 mg
Each film coated tablet OLAPIN 10 contain Olanzapine 10 mg

EXCIPIENT

Olapin 5

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

Olapin 10

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

ACTIONS

Olanzapine is an antipsychotic, antimanic and mood stabilizing agent that demonstrates a broad pharmacologic profile across a number of receptor systems.

In preclinical studies, olanzapine exhibited a range of receptor affinities (Ki < 100 nM) for serotonin 5HT_{1A/2C}, 5HT₂, 5HT_{2C}, dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergic muscarinic receptors M₁-M₅, α₁ adrenergic; and histamine H₁ receptors. Animal behavioral studies with olanzapine indicated 5HT₂, dopamine, and cholinergic antagonism, consistent with the receptor-binding profile. Olanzapine demonstrated a greater *in vitro* affinity for serotonin 5HT₂ than dopamine D₂ receptors and greater 5HT₂ than D₂ activity *in vivo* models. Electrophysiological studies demonstrated that olanzapine selectively reduced the firing of mesolimbic (A10) dopaminergic neurons, while having little effect on the striatal (A9) pathways involved in motor function. Olanzapine reduced a conditioned avoidance response, a test indicative of antipsychotic activity, at doses below those producing catalepsy, an effect indicative of motor side-effects. Unlike some other antipsychotic agents, olanzapine increases responding in an "anxiolytic" test. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

In a single oral dose (10 mg) Positron Emission Tomography (PET) study in healthy volunteers, olanzapine produced a higher 5 HT_{2A} than dopamine D₂ receptor occupancy. In addition, a Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) imaging study in schizophrenic patients revealed that olanzapine-responsive patients had lower striatal D₂ occupancy than some other antipsychotic and risperidone-responsive patients, while being comparable to clozapine responsive patients. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

PHARMACOKINETICS

Results - The main pharmacokinetic parameters of the test drug Olanzapine (BN: TF 23153/ reference drug, Zyprexa® (BN: D668903) ratio were as listed.

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 _{0-8h} (ng.h/mL)	560.13 (261.84)	557.14 (244.83)
T _{max} (h)	4.25 (2.30 - 14.00)	4.50 (2.00 - 8.00)
T _{1/2} (h)	30.04 (5.93)	29.19 (6.62)

The bioequivalence rate extent of absorption was proven for both preparations by assessing geometric means and by statistic 90% Confidence Interval (CI) with α - 5.00%.

INDICATIONS

Olanzapine is indicated for the acute and maintenance treatment of schizophrenia and other psychoses where positive symptoms (delusions, hallucinations, disordered thinking, hostility, and suspiciousness) and/or negative symptoms (flattened affect, emotional and social withdrawal, poverty of speech) are prominent.

Olanzapine also alleviates the secondary affective symptoms commonly associated with schizophrenia and related disorders. Olanzapine is effective in maintaining the clinical improvement during continuing therapy in patients who have shown initial treatment response.

Olanzapine is indicated for the treatment of moderate to severe manic episode. In patients whose manic episode has responded to olanzapine treatment, olanzapine is indicated for the prevention of recurrence in patients with bipolar disorder (see **ACTIONS**).

POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Posology

Adults:

Schizophrenia and related disorder: The recommended starting dose for olanzapine is 10 mg/day. Manic episode: The starting dose is 15 mg as a single daily dose in monotherapy or 10 mg daily in combination therapy (see **ACTIONS**).

Preventing recurrence in bipolar disorder: The recommended starting dose is 10 mg/day. For patients who have been receiving olanzapine for treatment of manic episode, continue therapy for preventing drug recurrence at the same dose. If a new manic, mixed, or depressive episode occurs, olanzapine treatment should be continued (with dose optimization as needed), with supplementary therapy to treat mood symptoms, as clinically indicated.

During treatment for schizophrenia, manic episode and recurrence prevention in bipolar disorder, daily dosage may subsequently be adjusted on the basis of individual clinical status within the range 5-20 mg/day. An increase to a dose greater than the recommended starting dose is advised only after appropriate clinical reassessment and should generally occur at intervals of not less than 24 hours. Olanzapine can be given without regards for meals as absorption is not affected by food. Gradual tapering of the dose should be considered when discontinuing olanzapine.

Children and adolescents:

Olanzapine has not been studied in subject under 18 years of age

Elderly patient: A lower starting dose (5mg/day) is not routinely indicated but should be considered for those 65 and over when clinical factors warrant (see **WARNING AND PRECAUTIONS**).

Patients with renal and/or hepatic impairment: A lower starting dose (5 mg) should be considered for such patients. In cases of moderate hepatic insufficiency (cirrhosis, Child-Pugh Class A or B), the starting dose should be 5 mg and only increased with caution.

Gender: The starting dose and dose range need not be routinely altered for female patients relative to male patients.

Smokers: The starting dose and dose range need not be routinely altered for non-smokers relative to smokers.

When more than one factor is present which might result in slower metabolism (female gender, geriatric age, non-smoking status), consideration should be given to decreasing the starting dose. Dose escalation, when indicated, should be conservative in such patients (see **DRUG INTERACTION**).

Method of administrations

This drug is given orally.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section **EXCIPIENT**.

Patients with known risk for narrow-angle glaucoma.

SIDE EFFECTS

Adults

The most frequently reported adverse reactions associated with the use of olanzapine in clinical trials were somnolence, weight gain, eosinophilia, elevated prolactin, cholesterol, glucose and triglyceride levels (see **WARNING AND PRECAUTIONS**), glucosuria, increased appetite, dizziness, akathisia, parkinsonism (see **WARNING AND PRECAUTIONS**), dyskinesia, orthostatic hypotension, anticholinergic effects; transient asymptomatic elevation of hepatic aminotransferases (see **WARNING AND PRECAUTIONS**), rash, asthenia, fatigue, and oedema.

Tabulated list of adverse reaction

The following table of lists the adverse reactions and laboratory investigations observed from spontaneous reporting and in clinical trials. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. The frequency terms listed are defined as follows: Very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the data available). "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

Very Common	Common	Uncommon	Not known
Blood an lymphatic system diorders			
	Eosinophilia Leukopenia, including neutropenia		Thrombocytopenia
Immune system disorders			
	Pyrexia		Allergic reaction (anaphylactoid reaction, angioedema, pruritis or urticaria)
Metabolism and nutrition disorders			
Weight gain	Elevated cholesterol levels Elevated glucose levels Elevated triglyceride levels Glucosuria Increased appetite	Bradycardia QT prolongation (see WARNING AND PRECAUTION)	Development or exacerbation of diabetes occasionally associated with ketacidosis or coma including some fatal cases (see WARNING AND PRECAUTION) Hypothermia
Nervous system disorders			
Somnolence	Dizziness Akathisia Parkinsonism Dyskinesia	Amnesia Stuttering Restless Legs Syndrome	Seizures where in most cases a history of seizures or risk factors for seizures were reported Neuroleptic malignant syndrome (see WARNING AND PRECAUTION) Dystonia (including oculogyration) Tardive dyskinesia Discontinuation symptoms
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Diorders			
		Epitaxis	
Cardiac disorders			
		Bradycardia QT prolongation (see WARNING AND PRECAUTION)	Ventricular tachycardia/fibrillation, sudden death (see WARNING AND PRECAUTION)
Vascular disorders			
Orthostatic hypotension		Thromboembolism (including pulmonary embolism and deep vein thrombosis) (see WARNING AND PRECAUTION)	
Gastrointestinal disorders			
	Mild, transient anticholinergic effects including constipation and dry mouth	Abdominal distension Salivary Hypersecretion	Pancreatitis
Hepato-biliary disorders			Hepatitis Jaundice
	Transient, asymptomatic elevations of hepatic aminotransferases (ALT,AST), especially in early treatment (see WARNING AND PRECAUTION)		
Skin and subcutaneous tissue disorders			
	Rash	Photosensitivity reaction Alopecia	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic System (DRESS)
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
	Arthralgia		Rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders			
		Urinary incontinence Urinary retention	Urinary hesitation
Reproductive system and breast disorders			
			Priapism
General disorders and administration site conditions			
	Asthenia Fatigue Oedema		
Investigations			
Elevated plasma prolactin levels	Increased alkaline phosphatase High Gamma Glutamyltransferase (GGT) (U/L) High Uric Acid (μmol/L)	High creatine phosphokinase Increased total bilirubin	

Long-term exposure (at least 48 weeks)

The proportion of patients who had adverse, clinically significant changes in weight gain, glucose total/LDL/HDL cholesterol or triglycerides increased over time. In adult patients who completed 9-12 months of therapy, the rate increases in mean blood glucose slowed after approximately 6 months.

Additional information on special populations

In clinical trials in elderly patients with dementia, olanzapine treatment was associated with a higher incidence of death and cerebrovascular adverse reactions compared to placebo (see **WARNING AND PRECAUTIONS**). Very common adverse reactions associated with the use of olanzapine in this patient group were abnormal gait and falls. Pneumonia, increased body temperature, lethargy, erythema, visual hallucinations and urinary incontinence were observed commonly. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

In clinical trials in patients with drug-induced (dopamine agonist) psychosis associated with Parkinson's disease, worsening of Parkinsonian symptomatology and hallucinations were reported very commonly and more frequently than with placebo "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

Adolescent (Ages 13 – 17 years)

The types of undesirable effects observed in adolescent patients treated with olanzapine were similar to those seen in adult patients. The following table summarizes core adverse drug reaction terms and their frequencies identified only during clinical trials in adolescent patients (ages 13 to 17 years) :

Body as a whole Very common (>10%); Weight gain > 7% of baseline body weight (kg)
Digestive System Common (1-10%); Dry mouth Very common (>10%); Increased appetite
Nervous system Very common (>10%); Sedation
Clinical Chemistry Very common (>10%); ALT/SGPT > 3x ULN all randomized patients with ALT baseline ≤ 3X ULN Very common (>10%); AST/SGOT-Increased Very common (>10%); Total bilirubin – Decreased Very common (>10%); Cholesterol total : fasting normal to borderline (<200 mg/dL to ≥ 200 mg/dL and < 240 mg/dL) Very common (>10%); GGT – Increased Very common (>10%); Prolactin – Increased Very common (>10%); Tryglycerides, fasting normal to high (<150 mg/dL to ≥ 200 mg/dL)

Adolescents treated with olanzapine experienced a significantly higher incidence of elevated prolactin levels and significantly higher mean increases in prolactin levels compared with adults.

Hepatic aminotransferase elevations are more common in adolescents as compared to adults.

Sedation-related events are more common in adolescents as compared to adults. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

WARNINGS AND PRECAUTIONS

During antipsychotic treatment, improvement in the patient's clinical condition may take several days to some weeks. Patients should be closely monitored during this period.

Dementia-related psychosis and/or behavioral disturbances

Olanzapine is not approved for the treatment of dementia-related psychosis and/or behavioral disturbances and is not recommended for use in this particular group of patients because of an increase in mortality and the risk of cerebrovascular accident. In placebo-controlled clinical trials (6-12 weeks duration) of elderly patients (mean age 78 years) with dementia related psychosis and/or disturbed behaviors, there was a 2-fold increase in the incidence of death in olanzapine-treated patients compared to patients treated with placebo (3.5% vs 1.5%, respectively). The higher incidence of death was not associated with olanzapine dose (mean daily dose 4.4 mg) or duration of treatment. Risk factors that may predispose this patient population to increases mortality include age > 65 years, dysphagia, sedation, malnutrition, and dehydration, pulmonary conditions (pneumonia, with or without aspiration), or concomitant use of benzodiazepines. However, the incidence of death was higher in olanzapine-treated than in placebo-treated patients independent of these risk factors. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

In the same clinical trials, cerebrovascular adverse events (CVAE, stroke, transient ischemic attack), including fatalities, were reported. There was a 3-fold increase in CVAE in patients treated with olanzapine compared to patients treated with placebo (1.3% vs 0.4% respectively). All olanzapine-and placebo-treated patients who experienced and cerebrovascular event had pre-existing risk factors. Age > 75 years and vascular/mixed type dementia were identified as risk factors for CVAE in association with olanzapine treatment. The efficacy of olanzapine was not established in these trials. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

Parkinson's disease

The use of olanzapine in the treatment of dopamine agonist associated psychosis in patients with Parkinson's disease is not recommended. In clinical trials, worsening of Parkinsonian symptomatology and hallucinations were reported very commonly and more frequently than with placebo (see **SIDE EFFECT**), and olanzapine was not more effective than placebo in the treatments of psychotic symptoms. In these trials, patients were initially required to be stable on the lowest effective dose of anti-Parkinsonian medicinal products (dopamine agonist) and to remain on the same anti-Parkinsonian medicinal products and dosages throughout the study. Olanzapine was started at 2.5 mg/day and titrated to a maximum of 15 mg/day based on investigator judgement. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

NMS is potentially life-threatening condition associated with antipsychotic medicinal products. Rare cases reported as NMS have also been received in association with olanzapine. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute renal failure. If a patient develops signs and symptoms indicative of NMS, or present with unexplained high fever without additional clinical manifestations of NMS, all antipsychotic medicines, including olanzapine must be discontinued.

Hyperglycaemia and diabetes

Hyperglycaemia or exacerbation of pre-existing diabetes occasionally associated with ketoacidosis or coma has been reported very rarely, including some fatal cases. In some cases, a prior increase in body weight has been reported which may be a predisposing factor. Appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus.

Lipid alterations

Undesirable alterations in lipids have been observed in olanzapine-treated patients in placebo controlled clinical trials (see **SIDE EFFECT**). Appropriate clinical monitoring is recommended

Anticholinergic activity

While olanzapine demonstrated anticholinergic activity *in vitro*, experience during the clinical trials revealed a low incidence of related events. In patients with clinical experience with olanzapine in patients with concomitant illness is limited, caution is advised when prescribing for patients with prostatic hypertrophy, or paralytic ileus and related conditions.

Hepatic function

Transient, asymptomatic elevations of hepatic aminotransferases, ALT, AST have been seen commonly, especially in early treatment. Caution should be exercised and follow up organized in patients with elevated ALT and/or AST, in patients with signs and symptoms of hepatic impairment, in patients with pre-existing conditions associated with limited hepatic functional reserve, and in patients who are being treated with potentially hepatotoxic medicines. In cases where hepatitis (including hepatocellular, chronic, or mixed liver injury) has been diagnosed, olanzapine treatment should be discontinued.

Neutropenia

Caution should be exercised in patients with low leukocyte and/or neutrophil counts for any reason, in patients receiving medicines known to cause neutropenia, in patients with a story of drug-induced bone marrow depression/toxicity, in patients with bone marrow depression caused by concomitant illness, exposure to therapy or chemotherapy and in patients with hyper eosinophilic conditions or with myeloproliferative disease. Neutropenia has been reported commonly when olanzapine and valproate are used concomitantly (see **SIDE EFFECT**).

Discontinuation of treatment

Acute symptoms such as sweating, insomnia, tremor, anxiety, nausea, or vomiting have been reported very rarely (<0.01%) when olanzapine is stopped abruptly. Gradual dose reduction should be considered when discontinuing olanzapine. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa." There are limited data on co-medication with lithium and valproate (see **ACTION**). There are no clinical data available on olanzapine and carbamazepine co-therapy, however a pharmacokinetic study has been conducted (see **DRUG INTERACTIONS**).

QT interval

In clinical trials, olanzapine was not associated with a persistent increase in absolute QT intervals. Only 8 of 1685 subjects has increased QTc interval on multiple occasions. However, as with other antipsychotics, an increase should be expected when olanzapine is prescribed with medicines known to increase QTc interval, especially in the elderly, in patients with congenital long QT syndrome, congestive heart failure, heart hypertrophy, hypokalemia or hypomagnesaemia. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

Thromboembolism

Temporal association of olanzapine treatment and venous thromboembolism has very rarely (<0.01%) been reported. A casual relationship between the occurrence of venous thromboembolism and treatment with olanzapine has not been established. However, since patients with schizophrenia often present with acquired risk factors for venous thromboembolism all possible risk factors of VTE e.g. immobilization of patients, should be identified and preventive measures undertaken. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

General CNS activity

Given the primary CNS effects of olanzapine, caution should be used when it is taken in combination with other centrally acting medicines and alcohol. As it exhibits *in vitro* dopamine antagonism, olanzapine may antagonize the effects of direct and indirect dopamine agonist.

Seizures

Olanzapine should be used cautiously in patients who have a history of seizures or are subject to factors which may lower the seizure threshold. Seizures have been reported to occur rarely in patients when co-treated with olanzapine. In most of these cases, a history of seizures, risk factors for seizures were reported. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

Tardive Dyskinesia

In comparator studies of one year or less duration, olanzapine was associated with a statistically significant lower incidence of treatment emergent dyskinesia. However the risk of tardive dyskinesia increases with long term exposure, and therefore if signs or symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient an olanzapine, a dose reduction or discontinuation should be considered. These symptoms can temporarily deteriorate or even arise after discontinuation of treatment.

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic System (DRESS)

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) has been reported with olanzapine. DRESS consist of a combination of three or more of the following: cutaneous reaction (such as rash or exfoliative dermatitis), eosinophilia, fever, lymphadenopathy and one or more systemic complications such as hepatitis, nephritis, pneumonitis, myocarditis, and pericarditis. Discontinue olanzapine if DRESS is suspected. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

Postural hypotension

Postural hypotension was infrequently observed in the elderly in olanzapine clinical trials. As with other antipsychotics, it is recommended that blood pressure is measured periodically in patients over 65 years. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

Cardiac death

In a retrospective observational study, patients treated with atypical antipsychotics (including olanzapine) or typical antipsychotics had a similar dose-related increase of presumed sudden cardiac death (SCD) compared to non-users of antipsychotics (almost twice the risk than that for non-users). In post marketing reports with olanzapine, the event of SCD has been reported very rarely.

Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Patients should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with olanzapine. Nevertheless, because human experience is limited, olanzapine should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Spontaneous report have been very rarely received on tremor, hypertonia, lethargy and sleepiness, in infants born to mothers who has used olanzapine during the 3rd semester.

Lactation: In a study in lactating, healthy women, olanzapine was excreted in breast milk. Mean infant exposure (mg/kg) at steady state was estimated to be 1.8% of the maternal olanzapine dose. Patients should be advised not to breast-feed an infant if they are taking olanzapine. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

DRUG INTERACTIONS

Potential interactions affecting olanzapine

Since olanzapine is metabolized by CYP1A2, substances that can specifically induce or inhibit this isoenzyme may affect the pharmacokinetics of olanzapine.

Induction of CYP1A2

The metabolism of olanzapine may be induced by smoking and carbamazepine, which may lead to reduce olanzapine concentrations. Only slight to moderate increase in olanzapine clearance has been observed. The clinical consequences are likely to be limited, but clinical monitoring is recommended and an increase of olanzapine dose may be considered if necessary.

Inhibition of CYP1A2

Fluvoxamine, a specific CYP1A2 inhibitor, has been shown to significantly inhibit the metabolism of olanzapine. The mean increase in plasma levels of olanzapine was 54% in female non smokers and 77% in male smokers. The mean increase in olanzapine AUC was 52% and 108% respectively. A lower starting dose of olanzapine should be considered in patients who are using fluvoxamine or any other CYP1A2 inhibitors such as ciprofloxacin. A decrease in the dose of olanzapine should be considered in patients with an inhibitor of CYP1A2 is initiated. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

Decreased bioavailability

Activated charcoal reduces the bioavailability of oral olanzapine by 50 to 60% and should be taken at least 2 hours before or after olanzapine.

Fluoxetine (a CYP2D inhibitor), single doses of antacid (aluminum, magnesium) or cimetidine have not been found to significantly affect the pharmacokinetics of olanzapine.

Potential for olanzapine to affect other medicinal products

Olanzapine may antagonize the effects of direct and indirect dopamine agonists. Olanzapine does not inhibit the main CYP450 isoenzymes *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Thus no particular interaction is expected as verified through *in vivo* studies where no inhibition of metabolism of the following active substances was found: tricyclic antidepressant (representing mostly CYP2D6 pathway), warfarin (CYP2C9), theophylline (CYP1A12) or diazepam (CYP3A4 and 2C19). Olanzapine showed no interaction when co-administered with lithium or buprenorphine.

Therapeutic monitoring of valproate plasma levels did not indicate that valproate dosage adjustment is required after the introduction of concomitant olanzapine.

General CNS activity

Caution should be exercised in patients who receive medicinal products that can cause central nervous system depression.

OVERDOSE

Sign and symptoms

Very common symptoms in overdose (>10% incidence) include tachycardia, agitation/aggressiveness, dysarthria, various extrapyramidal symptoms, and reduced level of consciousness ranging from sedation to coma.

Other medically significant sequelae of overdose include delirium, convulsion, coma, possible neuroleptic malignant syndrome, respiratory depression, aspiration, hypertension or hypotension cardiac arrhythmias (<2% of overdose cases) and cardiopulmonary arrest. Fatal outcomes have been reported for acute overdoses as low as 450 mg but survival has also been reported following acute overdose of 1500 mg. "Clinical studies were conducted using the innovator product Zyprexa."

Management of overdose

There is no specific antidote for olanzapine. Induction of emesis is not recommended. Standard procedures for management of overdose (i.e. gastric lavage, administration of activated charcoal). The concomitant administration of activated charcoal was shown to reduce the oral bioavailability of olanzapine by 50 to 60%. Symptomatic treatment and monitoring of vital organ function should be instituted according to clinical presentation, including treatment of hypotension and circulatory collapse and support of respiratory function. Do not use epinephrine, dopamine, or other sympathomimetic agents with beta agonist activity since beta stimulation may worsen hypotension. Cardiovascular monitoring is necessary to detect possible arrhythmias. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

STORAGE

Store at temperature below 30°C, protect from light.
Keep out of the reach of children.

PRESENTATION AND REGISTRATION NUMBER

Box, 3 strips @ 10 film coated tablet OLAPIN 5, Reg. No. XXXXXXXXXXXXXXXX
Box, 3 strips @ 10 film coated tablet OLAPIN 10, Reg. No. XXXXXXXXXXXXXXXX

For reporting Side Effects and Product Complaints, please contact:

OLAPIN®

Olanzapine
Tablet salut selaput

PEMERIAN OBAT

Olapin 5
Tablet cembung salut selaput warna putih, diameter 8.00 mm, penandaan atas mf, penandaan bawah polos.
Olapin 10
Tablet cembung salut selaput warna putih, diameter 10.0 mm, penandaan atas mf, penandaan bawah polos.

KOMPOSISI

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

ZAT TAMBAHAN

Olapin 5
Lactose Monohydrate, Crospovidone, Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose LH-11, Hydroxypropyl cellulose, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium Stearate, Sodium Lauryl Sulfate, Bahan penyalut (Colloidal silicon dioxide, Macrogl, Polyvinyl Alcohol, Titanium Dioxide, Talc), Purified water.
Olapin 10
Lactose Monohydrate, Crospovidone, Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose LH-11, Hydroxypropyl cellulose, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium Stearate, Sodium Lauryl Sulfate, Bahan penyalut (Colloidal silicon dioxide, Macrogl, 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 (Ki < 100 nM) terhadap serotonin 5HT_{2A/C}, 5HT₁, 5HT₂; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; reseptor muskarinik kolinerjik M₁-M₅; α₁ adrenergic ; serta reseptor histamin H₁. Studi perilaku pada hewan mengindikasikan 5HT₂, dopamin, dan antagonisme kolinerjik, 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 menurunkan 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 katelepsi, 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 dibanding dengan beberapa antipsikotik lain dan pasien yang responsif terhadap risperidone sementara tingkat okupansi tersebut sebanding dengan pasien 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 ₀₋₁₂ (ng.h/mL)	560.13 (261.84)	557.14 (244.83)
T _{max} (h)	4.25 (2.00 - 14.00)	4.50 (2.00 - 8.00)
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, halusinasi, gangguan berpikir, hostility 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 telah 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 minggu 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 yang diindikasikan, 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, eosinofilia, peningkatan kadar prolaktin, kolesterol, glukosa, dan trigliserida (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN); glukosuria, peningkatan nafsu makan, pusing, ekstitasia, 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 (≥ 1/10.000 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 anafialotik, angioedema, pruritus, atau urtikaria)	
Gangguan Metabolisme dan Nutrisi			
Berat Badan Meningkat	Kadar Kolesterol tinggi, Kadar Glukosa tinggi Kadar Trigliserida tinggi Glucosuria 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 risiko kejang. Sindrom Malignant Neuroleptik (lihat bagian PERINGATAN DAN PERHATIAN) Dystonia (termasuk oculogyration) 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 Hipersekresi	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 subkutan			
	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	Hesitansi urin
Gangguan sistem reproduksi dan payudara			
			Priapisme
Gangguan secara umum dan keseluruhan			
	Letargi Kelelahan Edema		
Investigasi			
Pengikatan kadar prolaktin plasma	Peningkatan alkali fosfatase Gamma Tinggi Glutamiltransferase (GGT) (U/L) 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 plasebo. Efek samping yang sangat umum terkait dengan penggunaan olanzapine pada kelompok pasien ini adalah gaya berjalan dan jatuh 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 plasebo "Studi klinis dilakukan dengan menggunakan produk inovator Zyprexa®".

Remaja (Usia 13 - 17 tahun)

Jenis dan 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 dewasa.

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 gangguan perilaku

Olanzapine tidak direkomendasikan untuk pengobatan 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 plasebo (durasi 6-12 minggu) pada pasien lanjut usia (usia rata-rata 78 tahun) dengan psikosis terkait demensia dan/atau gangguan perilaku, terdapat peningkatan risiko stroke yang signifikan. Dalam uji klinis terkontrol plasebo dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan plasebo (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 mempengaruhi populasi pasien ini untuk meningkatkan angka kematian termasuk usia > 65 tahun, disfagia, 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 plasebo 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 transien), termasuk kematian, dilaporkan. Terdapat peningkatan CVAE 3 kali lipat pada pasien yang diobati dengan olanzapine dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan plasebo (masing-masing 1,3% vs 0,4%). Semua pasien yang diobati dengan olanzapine dan plasebo yang mengalami kejadian serebrovaskular mengalami kematian. Pada pasien yang meninggal karena CVAE, penyebab tipe vaskular/campuran 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 plasebo (lihat EFEK SAMPING), dan olanzapine tidak lebih efektif daripada plasebo dalam pengobatan gejala psikotik. Dalam uji coba ini, pasien pada awalnya mengalami peningkatan risiko stroke yang signifikan. Dalam uji klinis terkontrol 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 dititirasi 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 autonom (denyut nadi atau tekanan darah yang tidak teratur, takikardia, diaphoresis, dan disritmia jantung). Tanda-tanda tambahan dapat mencakup peningkatan kreatin fosfokinase, mioglobinuria (rhabdomyolysis), 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 dan NMS, semua obat antipsikotik, termasuk olanzapine harus dihentikan.

Hiperkalemia dan diabetes

Hiperkalemia atau ekaserbasi 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 melitus.

Perubahan lipid

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

Aktivas 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 menyertai terbatas, disarankan untuk berhati-hati saat meresepkan untuk pasien dengan hipotrofi prosta 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 terlihat, terutama pada pengobatan awal. Perhatian harus diberikan dan tindak lanjut harus dilakukan pada pasien dengan peningkatan ALT faktor/AST, pada pasien dengan tanda dan gejala gangguan fungsi hati pada pasien dengan kondisi 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 sumsum tulang/lokalisasi akibat obat, pada pasien dengan depresi sumsum 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 beringsang, insomnia, tremor, kegelisahan, mual, atau muntah telah dilaporkan sangat jarang (<0,1%) 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 penggunaan 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, hipotrofi 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®".

Aktivas SSP secara umum

Mengingat efek dan olanzapine pada sistem saraf pusat (SSP), maka harus hati-hati ketika mengombinasikan olanzapine dengan obat 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 perbandingan 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 terdiri dari kombinasi tiga atau lebih hal berikut ini: reaksi kulit (seperti ruam atau dermatitis ekfoliatif), 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) dengan peningkatan 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 hereditar 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 kejang, hipertensi, 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 rata-rata (mg/kg) diperkirakan sebesar 1,8% dari dosis olanzapine ibu. Pasien 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. Konsentrasi 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. Floxetine (inhibitor CYP2D6), antisida 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 (CYP1A12) 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.

Aktivas 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 ekstrapiramid 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 sehingga 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 80%. "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 kelaparan sirkulasi dan dukungan fungsi pernapasan. Jangan gunakan Epinefrin, Dopamin, atau agen simpatomimetik lainnya dengan aktivitas beta-agonist karena stimulasi beta dapat memperburuk hipotensi. Pemantauan kardiovaskular diperlukan untuk mendeteksi kemungkinan aritmia. Pengawasan dan pemantauan medis yang ketat harus terus dilakukan sampai pasien sembuh.

CARA PENYIMPANAN

S