

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Olanzapin Arrow 5 mg orodisperzibilne tablete  
Olanzapin Arrow 10 mg orodisperzibilne tablete  
Olanzapin Arrow 15 mg orodisperzibilne tablete  
Olanzapin Arrow 20 mg orodisperzibilne tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5 mg olanzapina.  
Pomožne snovi: vsebuje tudi 1 mg aspartama in 6,25 mg sorbitola.

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg olanzapina.  
Pomožne snovi: vsebuje tudi 2 mg aspartama in 12,5 mg sorbitola.

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 15 mg olanzapina.  
Pomožne snovi: vsebuje tudi 3 mg aspartama in 18,75 mg sorbitola.

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 20 mg olanzapina.  
Pomožne snovi: vsebuje tudi 4 mg aspartama in 25 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Tableta je rumena, okrogla, ravna z zaobljenimi robovi z oznako '01' na eni strani in '>' na drugi strani.

Tableta je rumena, okrogla, ravna z zaobljenimi robovi z oznako '02' na eni strani in '>' na drugi strani.

Tableta je rumena, okrogla, ravna z zaobljenimi robovi z oznako '03' na eni strani in '>' na drugi strani.

Tableta je rumena, okrogla, ravna z zaobljenimi robovi z oznako '04' na eni strani in '>' na drugi strani.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Odrasli

Olanzapin je indiciran za zdravljenje shizofrenije.

Olanzapin je učinkovit za vzdrževanje kliničnega izboljšanja pri nadaljevanju zdravljenja bolnikov, ki so pokazali začetni odziv na terapijo.

Olanzapin je indiciran za zdravljenje zmerne do težke manične epizode.

Pri bolnikih v manični epizodi, ki so se odzvali na zdravljenje z olanzapinom, je olanzapin indiciran za preprečevanje ponovnega pojava bolezni pri bolnikih z bipolarno motnjo (glejte poglavje 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odrasli

Shizofrenija: Priporočeni začetni odmerek olanzapina je 10 mg na dan.

Manična epizoda: Začetni odmerek je 15 mg v enkratnem dnevnem odmerku pri monoterapiji ali 10 mg na dan pri kombiniranem zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje ponovnega pojava bolezni pri bipolarni motnji: Priporočeni začetni odmerek je 10 mg na dan. Pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin za zdravljenje manične epizode, nadaljujte zdravljenje za preprečevanje ponovnega pojava bolezni z enakim odmerkom. Če se pojavi nova manična, mešana ali depresivna epizoda, je treba zdravljenje z olanzapinom nadaljevati (po potrebi s prilagajanjem odmerka) z dopolnilno terapijo za zdravljenje simptomov razpoloženja, kot je klinično indicirano.

Med zdravljenjem shizofrenije, manične epizode in preprečevanjem ponovnega pojava bipolarni motnje se lahko dnevni odmerek na podlagi individualnega kliničnega stanja kasneje prilagodi v razponu 5 do 20 mg na dan. Povečanje odmerka na več kot priporočeni začetni odmerek je priporočljivo le po ustrezni ponovni klinični oceni, odmerki naj se v splošnem povečajo po preteku vsaj 24-urnega časovnega intervala.

Olanzapin se lahko daje ne glede na obroke, ker hrana ne vpliva na absorpcijo. Ob ukinitvi olanzapina je treba pretehtati postopno zmanjševanje odmerka.

Olanzapin orodisperzibilno tableto naj se položi v usta, kjer se hitro dispergira v slini, tako da jo je mogoče brez težav pogoltniti. Nedotaknjeno orodisperzibilno

tableto je iz ust težko odstraniti. Ker je orodisperzibilna tableta krhka, jo je treba zaužiti takoj po odprtju razdelka pretisnega omota. Drug način uporabe je, da tableto dispergiramo v polnem kozarcu vode ali druge ustrezne pijače (pomarančni sok, jabolčni sok, mleko ali kava) neposredno pred zaužitjem.

Olanzapin orodisperzibilna tableta je bioekvivalentna olanzapin obloženim tabletam, s podobno hitrostjo in obsegom absorpcije. Ima enako odmerjanje in pogostnost jemanja kot Olanzapin filmsko obložene tablete. Olanzapin orodisperzibilne tablete se lahko uporablja kot alternativa Olanzapin filmsko obloženim tabletam.

### Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov glede varnosti in učinkovitosti, olanzapina ne priporočamo za uporabo pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let. V kratkoročnih študijah pri bolnikih mladostnikih so poročali o večjem obsegu povečanja telesne mase, spremembah lipidov in prolaktina, kot v študijah pri odraslih bolnikih (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

### Starejši

Manjši začetni odmerek (5 mg na dan) ni rutinsko priporočen, vendar ga je treba upoštevati pri bolnikih, starih 65 let in več, kadar to upravičujejo klinični dejavniki (glejte poglavje 4.4).

### Okvarjeno ledvično in/ali jetrno delovanje

Pri teh bolnikih je treba upoštevati manjši začetni odmerek (5 mg). V primerih zmerno okvarjenega delovanja jeter (ciroza, Child-Pugh razreda A ali B) mora biti začetni odmerek 5 mg in se lahko povečuje le previdno.

### Spol

Začetnega odmerka in razpona odmerkov za bolnice ni treba rutinsko spreminjati glede na bolnike.

### Kadilci

Začetnega odmerka in razpona odmerkov za nekadilce ni treba rutinsko spreminjati glede na kadilce. Ob navzočnosti več kot enega dejavnika, ki bi lahko prispeval k počasnejši presnovi (ženski spol, starostnik, nekadilec), je treba pretehtati zmanjšanje začetnega odmerka. Povečevanje odmerka, kadar je to indicirano, naj bo pri takih bolnikih previdno.

V primerih, kjer je nujno povečevanje odmerkov po 2,5 mg, je treba uporabljati Olanzapin filmsko obložene tablete. (Glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Bolniki z ugotovljenim tveganjem za glavkom z zaprtim zakotjem.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem z antipsihotiki se lahko bolnikovo klinično stanje izboljša v nekaj dneh do nekaj tednih. V tem obdobju je treba bolnike skrbno opazovati.

#### Psihoza povezana z demenco in/ali vedenjske motnje

Olanzapin ni odobren za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami ter ni priporočljiv za uporabo pri teh skupinah bolnikov zaradi povečane umrljivosti in tveganja za možganskožilne dogodke. V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom (ki so trajali 6-12 tednov), pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami (povprečna starost 78 let), je bilo 2-kratno povečanje incidence smrti pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %). Večja incidenca smrtnosti ni bila povezana z odmerkom olanzapina (povprečni dnevni odmerek 4,4 mg) ali trajanjem zdravljenja. Dejavniki tveganja, ki lahko povzročijo večjo dovzetnost te skupine bolnikov za povečano umrljivost, vključujejo starost > 65 let, težave s požiranjem, sedacijo, nezadostno prehrano ali dehidracijo, obolenja pljuč (npr. pljučnica, z aspiracijo ali brez nje), ali sočasno uporabo benzodiazepinov. Vendar je bila incidenca smrti, neodvisno od omenjenih dejavnikov tveganja, večja pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom, kot pri bolnikih zdravljenih s placebom.

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o možganskožilnih neželenih dogodkih (cerebrovascular adverse events - CVAE, npr. o možganski kapi, tranzitorni ishemični ataki), vključno s smrtnimi izidi. Pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, je bila 3-krat večja pojavnost CVAE v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (1,3 % v primerjavi z 0,4 %). Vsi bolniki, ki so prejeli olanzapin ali placebo in so doživeli možganskožilni dogodek, so imeli prej obstoječe dejavnike tveganja. Starost > 75 let in vaskularna/mešana demenca sta bili določeni kot dejavnika, ki prispevata k tveganju za CVAE v povezavi z zdravljenjem z olanzapinom. V teh preskušanjih niso ugotavljali učinkovitosti olanzapina.

#### Parkinsonova bolezen

Uporaba olanzapina pri zdravljenju psihoze, povezane z dopaminskimi agonisti, pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ni priporočena. V kliničnih preskušanjih so o poslabšanju parkinsonske simptomatike in halucinacijah poročali zelo pogosto in pogosteje kot pri placebo (glejte poglavje 4.8), olanzapin pa ni bil bolj učinkovit kot placebo pri zdravljenju psihotičnih simptomov. V teh preskušanjih je bilo potrebno,

da se je zdravstveno stanje bolnikov najprej ustalilo ob prejemanju najmanjšega učinkovitega odmerka antiparkinsonskih zdravil (dopaminskih agonistov) ter da so ves čas študije prejeli ista antiparkinsonska zdravila v enakih odmerkih. Začetni odmerek olanzapina je bil 2,5 mg na dan in nato postopoma povečan do največjega odmerka 15 mg na dan na podlagi presoje preiskovalca.

#### *Nevroleptični maligni sindrom (NMS)*

NMS je potencialno življenje ogrožajoče stanje, povezano z antipsihotiki. Poročali so tudi o redkih primerih NMS v povezavi z olanzapinom. Klinične manifestacije NMS so povišana telesna temperatura, okorelost mišic, motnje zavesti in znaki avtonomne nestabilnosti (nepravilen srčni utrip ali neurejen krvni tlak, tahikardija, prekomerno znojenje in motnje srčnega ritma). Dodatni znaki lahko vključujejo zvišano kreatin fosfokinazo, mioglobinurijo (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba prekiniti zdravljenje z vsemi antipsihotiki, vključno z olanzapinom.

#### *Hiperglikemija in diabetes*

Redko so poročali o hiperglikemiji in/ali razvoju ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno povezanih s ketoacidozo ali komo, vključujoč nekaj primerov s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih primerih so poročali o predhodnem povečanju telesne mase, kar bi lahko bil predisponirajoči dejavnik. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. merjenje glukoze v krvi na začetku, 12 tednov po uvedbi zdravljenja z olanzapinom in potem letno. Bolnike, zdravljene s katerimkoli antipsihotikom, vključno z olanzapinom, moramo opazovati za znake in simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja za sladkorno bolezen glede poslabšanja nadzora glukoze. Redno moramo spremljati telesno maso, npr. na začetku, po 4, 8 in 12 tednih od uvedbe zdravljenja z olanzapinom in potem vsake tri mesece.

#### *Spremembe lipidov*

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom opazili neželene spremembe lipidov (glejte poglavje 4.8). Na spremembe lipidov se je potrebno odzvati kot je klinično primerno, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj motenj lipidov. Bolnike, zdravljene s katerimkoli antipsihotikom, vključno z olanzapinom, moramo redno spremljati glede lipidov, v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po uvedbi zdravljenja z olanzapinom in potem vsakih 5 let.

#### *Antiholinergično delovanje*

Medtem ko je olanzapin pokazal antiholinergično delovanje v pogojih *in vitro*, so izkušnje kliničnih preskušanj razkrile majhno incidenco s tem povezanih dogodkov. Ker so klinične izkušnje z olanzapinom pri bolnikih s sočasnimi drugimi boleznimi omejene, se priporoča previdnost pri predpisovanju bolnikom s hipertrofijo prostate ali paralitičnim ileusom in povezanimi stanji.

### Delovanje jeter

Pogosto so opažali prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih transaminaz, ALT, AST, posebno na začetku zdravljenja. Pri bolnikih z zvišano ALT in/ali AST, bolnikih z znaki in simptomi okvarjenega delovanja jeter, bolnikih s prejšnjimi obstoječimi stanji, povezanimi z omejeno jetrno funkcionalno rezervo, in pri bolnikih, ki se zdravijo s potencialno hepatotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost. V primeru zvišanja ALT in/ali AST med zdravljenjem je treba vrednosti spremljati in pretehtati zmanjšanje odmerka. V primerih, kjer je ugotovljen hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter), je treba zdravljenje z olanzapinom prekiniti.

### Nevtropenija

Potrebna je previdnost pri bolnikih, ki imajo iz kateregakoli vzroka nizko število levkocitov in/ali nevtrofilcev, in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo. To velja tudi za bolnike, pri katerih se je v preteklosti pojavilo z zdravili povzročeno zavrtlo delovanje kostnega mozga ali so prejeli zdravila, toksična za kostni mozeg, pri bolnikih z zavrtim delovanjem kostnega mozga zaradi sočasne bolezni, obsevanja ali kemoterapije ter pri bolnikih s hipereozinofilnimi stanji ali mieloproliferativno boleznijo. Ob sočasni uporabi olanzapina in valproata so pogosto poročali o nevtropeniji (glejte poglavje 4.8).

### Prekinitev zdravljenja

Zelo redko (< 0,01 %) so pri nenadni prekinitvi zdravljenja z olanzapinom poročali o akutnih simptomih, kot so znojenje, nespečnost, tresenje, občutek tesnobe, slabost ali bruhanje.

### QT interval

V kliničnih preskušanjih so bila klinično pomembna podaljšanja QTc (QT korekcija Fridericia [QTcF]  $\geq$  500 milisekund [msek] kadarkoli nad osnovno vrednostjo pri bolnikih z osnovno vrednostjo QTcF < 500 msek) pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, redka (od 0,1 % do 1 %), brez pomembnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vendar pa je kot pri drugih antipsihotikih potrebna previdnost, kadar predpisujemo olanzapin skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo QTc interval, posebno pri starejših, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT intervala, kongestivnim popuščanjem srca, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagnezemijo.

### Trombembolija

Pri antipsihotičnih zdravilih so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Občasno ( $\geq 0,1\%$  in  $< 1\%$ ) so poročali o občasnih povezavah med zdravljenjem z olanzapinom in vensko tromboembolijo. Vzročne povezave med pojavnostjo venske tromboembolije in zdravljenjem z olanzapinom niso ugotovili. Vendar, ker imajo bolniki, zdravljeni z antipsihotiki pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba pred pričetkom zdravljenja in med zdravljenjem z olanzapinom ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE, kot npr. imobilizacija bolnikov ter izvesti preventivne ukrepe.

### Splošno delovanje na osrednje živčevje

Glede na primarne učinke olanzapina na osrednje živčevje je potrebna previdnost, kadar se ga jemlje v kombinaciji z drugimi osrednje delujočimi zdravili in alkoholom. Ker v pogojih *in vitro* kaže dopaminski antagonizem, olanzapin lahko nasprotuje učinkom direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

### Epileptični napadi

Olanzapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade ali so podvrženi dejavnikom, ki bi lahko znižali prag za epileptične napade. Pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, so o epileptičnih napadih poročali redko. Pri večini teh primerov so o teh napadih poročali že v preteklosti ali so bili navzoči dejavniki tveganja za epileptični napad.

### Tardivne diskinezije

V primerjalnih študijah, ki so trajale eno leto ali manj, so olanzapin povezovali s statistično značilno manjšo incidenco diskinezij, ki se pojavijo ob zdravljenju. Vendar pa tveganje za tardivne diskinezije narašča s trajanjem zdravljenja in je zato ob pojavu znakov ali simptomov tardivnih diskinezij pri bolniku, ki prejema olanzapin, treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila. Ti simptomi se lahko s časom poslabšajo ali se pojavijo celo po ukinitvi zdravljenja.

### Posturalna hipotenzija

V kliničnih preskušanjih olanzapina so pri starejših redko poročali o posturalni hipotenziji. Kot pri drugih antipsihotikih je priporočeno redno merjenje krvnega tlaka pri bolnikih, starejših od 65 let.

### Nenadna srčna smrt

V postmarketinških poročilih so pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, poročali o primerih nenadne srčne smrti. V retrospektivni opazovalni kohortni

študiji so ugotovili, da je bilo tveganje za domnevno nenadno srčno smrt pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, približno dvakrat večje kot pri bolnikih, ki niso jemali antipsihotikov. Študija je pokazala, da je bilo tveganje pri olanzapinu primerljivo s tveganjem pri atipičnih antipsihotikih, vključenih v skupno analizo.

#### Uporaba pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let

Olanzapin ni indiciran za uporabo pri zdravljenju otrok in mladostnikov. Študije pri bolnikih, starih 13-17 let kažejo na različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami v kazalcih presnove in zvišanih ravni prolaktina. Dolgoročnih posledic, povezanih s temi učinki niso preučevali in ostajajo neznani (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Fenilalanin

Olanzapin Arrow orodisperzibilne tablete vsebujejo aspartam (E951), ki je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

#### Sorbitol

Olanzapin Arrow orodisperzibilne tablete vsebujejo sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije interakcij so izvajali samo pri odraslih.

#### Možna medsebojna delovanja, ki vplivajo na olanzapin

Ker se olanzapin presnavlja s CYP1A2, utegnejo snovi, ki lahko specifično inducirajo ali inhibirajo ta izoencim, vplivati na farmakokinetiko olanzapina.

#### Indukcija CYP1A2

Presnovo olanzapina lahko pospešita kajenje in karbamazepin, kar lahko povzroči zmanjšane koncentracije olanzapina. Opažali so le blago do zmerno povečanje očistka olanzapina. Klinične posledice so verjetno omejene, vendar je priporočeno spremljanje kliničnega stanja in povečanje odmerka olanzapina, če je potrebno (glejte poglavje 4.2).

#### Zaviranje CYP1A2

Fluvoksamin, specifični zaviralec CYP1A2, je pokazal pomembno zaviranje presnove olanzapina. Srednje zvišanje  $C_{max}$  olanzapina po dajanju fluvoksamina je bilo 54 % pri ženskah nekadilkah in 77 % pri moških kadilcih. Srednje povečanje



AUC olanzapina je bilo 52 % oziroma 108 %. Pri bolnikih, ki prejemajo fluvoksamin ali kake druge zaviralce CYP1A2, kot je ciprofloksacin, je treba pretehtati manjši začetni odmerek olanzapina. Upoštevati je treba zmanjšanje odmerka olanzapina, če se uvede zdravljenje z zaviralcem CYP1A2.

#### Zmanjšana biološka uporabnost

Aktivno oglje zmanjša biološko uporabnost peroralnega olanzapina za 50 do 60 % in ga je treba zaužiti vsaj 2 uri pred olanzapinom ali vsaj dve uri po njem. Za fluoksetin (zaviralec CYP2D6), posamezne odmerke antacida (aluminij, magnezij) ali cimetidina niso ugotovili, da bi pomembno vplivali na farmakokinetiko olanzapina.

#### Zmožnost vplivanja olanzapina na druga zdravila

Olanzapin lahko nasprotuje učinkom direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

Olanzapin ne zavira glavnih izoenzimov CYP450 v pogojih *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato ni pričakovati kakega posebnega medsebojnega delovanja, kar je bilo potrjeno s študijami *in vivo*, kjer niso opazili nobenega zaviranja presnove naslednjih učinkovin: tricikličnih antidepresivov (ki predstavljajo predvsem pot CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ali diazepama (CYP3A4 in 2C19).

Olanzapin ni kazal interakcij ob sočasnem dajanju z litijem ali biperidenom. Terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij valproata ni pokazalo, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka valproata po uvedbi sočasnega zdravljenja z olanzapinom.

#### Splošno delovanje na osrednje živčevje

Pri bolnikih, ki uživajo alkohol ali prejemajo zdravila, ki lahko povzročijo depresijo osrednjega živčevja, je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba olanzapina z antiparkinsonskimi zdravili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in demenco ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

#### QTc interval

Potrebna je previdnost če dajemo olanzapin sočasno z zdravili za katera je znano, da podaljšujejo QTc interval (glejte poglavje 4.4).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Zadostnih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah ni. Bolnicam je treba svetovati, da naj obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali nameravajo zanositi med zdravljenjem z olanzapinom. Ker pa so izkušnje pri človeku omejene, naj se

olanzapin v nosečnosti uporablja samo, če možna korist upraviči možno tveganje za plod.

V študiji pri doječih zdravih ženskah se je olanzapin izločal v materino mleko. Srednjo izpostavitv dojenčka (mg/kg) v stanju dinamičnega ravnovesja so ocenili na 1,8 % materinega odmerka olanzapina (mg/kg). Če jemljejo olanzapin, naj se bolnicam dojenje dojenčka odsvetuje.

Pri zarodkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z olanzapinom), obstaja tveganje za nastanek neželenih učinkov med porodom. Neželeni učinki lahko vključujejo ekstrapiramidalne in/ali odtegnitvene simptome različne stopnje resnosti in trajanja. Poročali so o vznemirjenju, hipertoniji, hipotoniji, tresenju, somnolenci, dihalni stiski ali motnji hranjenja. Zato je potrebno novorojenčke skrbno spremljati.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Ker olanzapin lahko povzroči zaspanost in omotičnost, je treba bolnike opozoriti na previdnost glede upravljanja s stroji, vključno z motornimi vozili.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Odrasli

Najpogosteje poročani (opažene pri  $\geq 1$  % bolnikov) neželeni učinki, povezani z uporabo olanzapina v kliničnih preskušanjih, so bili zaspanost, povečanje telesne mase, eozinofilija, zvišane ravni prolaktina, holesterola, glukoze in trigliceridov (glejte poglavje 4.4), glikozurija, povečan apetit, omotica, akatizija, parkinsonizem (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih transaminaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost in edem.

Naslednja tabela našteva neželene učinke in laboratorijske preiskave, ki so jih opazili iz spontanega poročanja in kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  in  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Ni znano
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
	Eozinofilija	Levkopenija	Trombocitopenija

		Nevtropenija	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			
			Alergijska reakcija
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
Povečanje telesne mase <sup>1</sup>	Zvišane ravni holesterola <sup>2,3</sup>  Zvišane ravni glukoze <sup>4</sup>  Zvišane ravni trigliceridov <sup>2,5</sup>  Glikozurija  Povečan apetit		Razvoj ali poslabšanje sladkorne bolezni, občasno povezane s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4) Hipotermija
<b>Bolezni živčevja</b>			
Zaspanost	Omotica  Akatzija <sup>6</sup>  Parkinsonizem <sup>6</sup>  Diskinezije <sup>6</sup>		Epileptični napadi, pri katerih so jih v večini primerov imeli že kdaj prej ali so poročali o dejavnih tveganja za epileptične napade Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) Distonija (vključno z okulogiracijo) Tardivne diskinezije Odtegnitveni simptomi <sup>7</sup>
<b>Srčne bolezni</b>			
		Bradikardija  Podaljšanje QT <sub>c</sub> (glejte poglavje 4.4)	Prekatna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4)
<b>Žilne bolezni</b>			
	Ortostatska hipotenzija	Venska tromboembolija (vključno s pljučno embolijo)	

		in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)	
<b>Bolezni prebavil</b>			
	Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti		Pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
	Prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih transaminaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)		Hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter)
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
	Izpuščaj	Fotosenzitivnostne reakcije Alopecija	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
			Rabdomioliza
<b>Bolezni sečil</b>			
		Urinska inkontinenca	Težave z začetkom mokrenja
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			
			Priapizem
<b>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</b>			
			Neonatalni odtegnitveni sindrom (glejte 4.6)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
	Astenija Utrujenost		

	Oteklina		
<b>Preiskave</b>			
Zvišane plazemske koncentracije prolaktina <sup>8</sup>		Visoka kreatin fosfokinaza  Zvišan celokupni bilirubin	Zvišana alkalna fosfataza

<sup>1</sup>Klinično značilno povečanje telesne mase so opazali preko celotne osnove kategorij Indeksa telesne mase (BMI, Body Mass Index). S kratkoročnim zdravljenjem (srednje trajanje 47 dni) povezano povečanje telesne mase za  $\geq 7\%$  od osnovne telesne mase je bilo zelo pogosto (22,2 %),  $\geq 15\%$  pogosto (4,2 %) in  $\geq 25\%$  občasno (0,8 %). Povečanje osnovne telesne mase za  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  in  $\geq 25\%$  se je pri dolgoročni izpostavljenosti bolnikov (vsaj 48 tednov) pojavljalo zelo pogosto (v 64,4 %, 31,7 % in 12,3 %).

<sup>2</sup>Povprečna povišanja vrednosti lipidov na tešče (celokupni holesterol, LDL holesterol in trigliceridi) so bila večja pri bolnikih brez očitne slabe regulacije lipidov na osnovi.

<sup>3</sup>Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 5,17$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 6,2$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ( $\geq 5,17$  mmol/l -  $< 6,2$  mmol/l) na visoke ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup>Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 5,56$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 7$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh glukoze na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ( $\geq 5,56$  mmol/l -  $< 7$  mmol/l) na visoke ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup>Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 1,69$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 2,26$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) na visoke ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup>V kliničnih preskušanjih je bila incidenca parkinsonizma in distonije pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, številčno večja, a se ni statistično značilno razlikovala od placeba. Z olanzapinom zdravljeni bolniki so imeli manjšo incidenco parkinsonizma, akatizije in distonije v primerjavi s titriranimi odmerki haloperidola. Zaradi pomanjkanja podrobnih anamnestičnih podatkov o preteklih posameznih akutnih in poznih ekstrapiramidnih motnjah gibanja trenutno ni možno zaključiti, da olanzapin povzroča manj tardivnih diskinezij in/ali drugih zapoznelih ekstrapiramidnih sindromov.

<sup>7</sup>Pri nenadni prekinitvi zdravljenja z olanzapinom so poročali o akutnih simptomih kot so znojenje, nespečnost, tresenje, tesnoba, slabost in bruhanje.

<sup>8</sup>V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do 12 tednov, so pri 30 % bolnikov z normalno začetno vrednostjo prolaktina, ki so se zdravili z olanzapinom, ugotovili zvišanje plazemske koncentracije prolaktina nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Pri večini teh bolnikov je bilo povišanje navadno blago in ni preseglo dvakratne koncentracije zgornje meje normalne vrednosti. Pri bolnikih s shizofrenijo se je sprememba srednje vrednosti prolaktina ob nadaljevanju zdravljenja zmanjšala, medtem ko se je pri bolnikih z drugimi boleznimi povišala. Spremembe srednje vrednosti so bile skromne. Pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, so bile možno povezane klinične manifestacije na prsni in pri menstruaciji (amenoreja, povečanje prsi, galaktoreja pri ženskah, ginekomastija/povečanje prsi pri moških) redke. Možno povezani stranski učinki na spolno funkcijo (erektalna disfunkcija pri moških in zmanjšanje libido pri obeh spolih) so bili pogosto opaženi.

#### Dolgoročna izpostavljenost (najmanj 48 tednov)

Delež bolnikov, ki so imeli neželene, klinično značilne spremembe telesne mase, glukoze, celokupnega/LDL/HDL holesterola ali trigliceridov se je s časom povečal. Pri odraslih bolnikih, ki so zaključili 9-12 mesecev terapije, se je razmerje zvišanja povprečne glukoze v krvi upočasnilo po približno 6 mesecih.

#### Dodatne informacije glede posebnih skupin bolnikov

V kliničnih preskušanjih pri starejših bolnikih z demenco je bilo zdravljenje z olanzapinom povezano z višjo incidenco smrti in možganskožilnih neželenih reakcij v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.4). Zelo pogosta neželena učinka povezana z uporabo olanzapina v tej skupini bolnikov sta bila neobičajna hoja in padci. Pogosto so opažali pljučnico, povišano telesno temperaturo, letargijo, eritem, vidne halucinacije ter inkontinenco urina.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s psihozami povzročenimi z zdravili (dopaminski agonisti) povezanimi s Parkinsonovo boleznijo, so zelo pogosto ter pogosteje kot pri placebo poročali o poslabšanju simptomatologije Parkinsonove bolezni in halucinacijah.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo, je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo incidenco nevtropenije 4,1 %; možen vzročni dejavnik so lahko visoke plazemske ravni valproata. Olanzapin dan z litijem ali valproatom je povzročil zvišane ravni ( $\geq 10$  %) tresenja, suhih ust, povečanega apetita in povečanja telesne mase. Pogosto so poročali tudi o motnji govora. Med zdravljenjem z olanzapinom v kombinaciji z litijem ali divalproeksom se je pri 17,4 % bolnikov med akutnim zdravljenjem (do 6 tednov) pojavilo povečanje telesne mase za  $> 7$  % od osnovne. Dolgoročno zdravljenje z

olanzapinom (do 12 mesecev) za preprečevanje ponovnega pojava bolezni pri bolnikih z bipolarno motnjo je bilo povezano s povečanjem telesne mase za  $\geq 7\%$  z osnove pri 39,9 % bolnikov.

### Otroci in mladostniki

Olanzapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov mlajših od 18 let. Čeprav niso opravili kliničnih študij z namenom primerjave mladostnikov z odraslimi, so podatke iz preskušanj pri mladostnikih primerjali s tistimi iz preskušanj pri odraslih.

Naslednja tabela vključuje neželene učinke, ki so jih poročali z višjo pogostostjo pri mladostnikih (starih 13-17 let) kot pri odraslih bolnikih ali neželene učinke, ki so jih ugotovili samo v kratkoročnih kliničnih preskušanjih pri mladostnikih. Videti je, da se klinično značilno povečanje telesne mase ( $\geq 7\%$ ) pojavlja pogosteje pri populaciji mladostnikov v primerjavi z odraslimi pri primerljivi izpostavljenosti. Obseg povečanja telesne mase ter razmerje mladostnikov, ki so imeli klinično značilno povečanje telesne mase, sta bila višja pri dolgoročni izpostavljenosti (najmanj 24 tednov) kot pri kratkoročni izpostavljenosti.

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

<b>Presnovne in prehranske motnje</b> <i>Zelo pogosti:</i> Povečanje telesne mase <sup>9</sup> , zvišane ravni trigliceridov <sup>10</sup> , povečan apetit. <i>Pogosti:</i> Zvišane ravni holesterola <sup>11</sup>
<b>Bolezni živčevja</b> <i>Zelo pogosti:</i> Sedacija (vključno s: hipersomnijo, letargijo, zaspanostjo).
<b>Bolezni prebavil</b> <i>Pogosti:</i> Suha usta
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> <i>Zelo pogosti:</i> Zvišane ravni jetrnih transaminaz (ALT/AST; glejte poglavje 4.4).
<b>Preiskave</b> <i>Zelo pogosti:</i> Nizek celokupni bilirubin, visok GGT, zvišane plazemske koncentracije

prolaktina<sup>12</sup>.

<sup>9</sup>S kratkotrajnim zdravljenjem (srednje trajanje 22 dni) povezano povečanje telesne mase za  $\geq 7\%$  od osnovne telesne mase (kg) je bilo zelo pogosto (40,6 %),  $\geq 15\%$  ter pogosto (7,1 %) in za  $\geq 25\%$  občasno (2,5 %). Pri dolgoročni izpostavljenosti (najmanj 24 tednov) jih je 89,4 % pridobilo  $\geq 7\%$ , 55,3 %  $\geq 15\%$  in 29,1 %  $\geq 25\%$  od njihove osnovne telesne mase.

<sup>10</sup>Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 1,016$  mmol/l), ki so se povešale na visoke ( $\geq 1,467$  mmol/l) in spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) na visoke ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup>Pogosto so opazovali spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z normalnih osnovnih vrednosti ( $< 4,39$  mmol/l), ki so se povešale na visoke ( $\geq 5,17$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ( $\geq 4,39$  mmol/l -  $< 5,17$  mmol/l) na visoke ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>12</sup>O zvišanih plazemskih koncentracijah prolaktina so poročali pri 47,4 % mladostnikov.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Znaki in simptomi

Zelo pogosti simptomi pri prevelikem odmerjanju (incidenca  $> 10\%$ ) vključujejo tahikardijo, vznemirjenost/nasilnost, disartrijo, različne ekstrapiramidne simptome in motnje zavesti v razponu od sedacije do kome.

Druge zdravstveno pomembne posledice prevelikega odmerjanja vključujejo delirij, konvulzije, komo, možen nevroleptični maligni sindrom, depresijo dihanja, aspiracijo, hipertenzijo ali hipotenzijo, motnje srčnega ritma ( $< 2\%$  primerov prevelikega odmerjanja) in kardiopulmonalni zastoj. Poročali so o smrtnih izidih pri akutnih prevelikih odmerjanjih tako nizkih odmerkov, kot je 450 mg, vendar so poročali tudi o preživetju po akutnem prevelikem odmerjanju z odmerkom približno 2 g peroralnega olanzapina.

### Ravnanje v primeru prevelikega odmerjanja

Za olanzapin ni specifičnega antidota. Sproženje bruhanja ni priporočeno. Lahko so indicirani standardni postopki za zdravljenje prevelikega odmerjanja (t. j. izpiranje želodca, dajanje aktivnega oglja). Izkazalo se je, da se ob sočasnem jemanju aktivnega oglja peroralna biološka uporabnost olanzapina zmanjša za 50 do 60 %.



Glede na klinično sliko je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in spremljanje delovanja vitalnih organov, vključno z zdravljenjem hipotenzije in cirkulatorne odpovedi ter podporo dihanja. Ne uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnih aritmij je nujno spremljati delovanje kardiovaskularnega sistema. Skrbno zdravstveno nadzorovanje in opazovanje je treba nadaljevati, dokler si bolnik ne opomore.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki; diazepini, oksazepini in tiazepini, Oznaka ATC: N05AH03

Olanzapin je antipsihotik, antimanik in stabilizator razpoloženja, ki kaže širok farmakološki profil prek številnih receptorskih sistemov.

V predkliničnih študijah je olanzapin pokazal razpon afinitet do receptorjev ( $K_i$ ; < 100 nM) za serotonin 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; holinergičnih muskarinskih receptorjev m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>; adrenergičnih alfa<sub>1</sub>; in histaminskih H<sub>1</sub> receptorjev. Vedenjske študije z olanzapinom na živalih so kazale na 5HT, dopaminski in holinergični antagonizem v skladu s profilom vezave na receptorje. V pogojih *in vitro* je olanzapin pokazal večjo afiniteto za serotoninске 5-HT<sub>2</sub> kot za dopaminske D<sub>2</sub> receptorje in večjo 5-HT<sub>2</sub> kot D<sub>2</sub> aktivnost v modelih *in vivo*. Elektrofiziološke študije so pokazale, da je olanzapin selektivno zmanjšal proženje mezolimbicnih (A10) dopaminergičnih nevronov, medtem ko je imel majhen učinek na striatne (A9) poti, vpletene v motorično delovanje. Olanzapin je zmanjšal pogojeni umaknitveni odziv, test, ki kaže na antipsihotično delovanje, pri odmerkih, manjših od tistih, ki povzročijo katalepsijo, učinek, ki kaže na motorične neželene učinke. Za razliko od nekaterih drugih antipsihotikov olanzapin poveča odzivanje v »anksiolitičnem« testu.

V študiji pozitronske emisijske tomografije (PET) s posameznim peroralnim odmerkom (10 mg) pri zdravih prostovoljcih je olanzapin povzročil višjo zasedenost 5-HT<sub>2A</sub> kot dopaminskih D<sub>2</sub> receptorjev. Dodatno je SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) slikovna študija pri bolnikih s shizofrenijo razkrila, da so imeli bolniki, ki so se odzivali na olanzapin, nižjo zasedenost striatnih D<sub>2</sub> receptorjev kot bolniki, ki so se odzivali na nekatere druge antipsihotike in risperidon, medtem ko je bila primerljiva z bolniki, ki so se odzivali na klopazapin.

Pri dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh primerjalno kontroliranih preskušanjih pri več kot 2900 bolnikih s shizofrenijo, ki so kazali tako pozitivne kot

negativne simptome, je bil olanzapin povezan s statistično značilnim večjim izboljšanjem negativnih in tudi pozitivnih simptomov.

V dvojno slepi primerjalni študiji shizofrenije, shizoafektivnih in sorodnih motenj, v kateri je sodelovalo več držav in je vključevala 1481 bolnikov z različnimi stopnjami pridruženih depresivnih simptomov (izhodiščna srednja vrednost 16,6 na Montgomery-Asbergovi lestvici ocenjevanja depresije), je prospektivna sekundarna analiza spremembe od izhodiščne do končne ocene razpoloženja pokazala statistično značilno izboljšanje ( $p = 0,001$ ) v korist olanzapina (-6,0) v primerjavi s haloperidolom (-3,1).

Pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje je olanzapin pokazal večjo učinkovitost kot placebo in seminatrijev valproat (divalproeks) pri znižanju maničnih simptomov v treh tednih. Olanzapin je prav tako pokazal rezultate učinkovitosti, primerljive s haloperidolom, glede na delež bolnikov v simptomatski remisiji manije in depresije po 6 in 12 tednih. V študiji sočasnega zdravljenja bolnikov z litijem ali valproatom vsaj 2 tedna je dodatek 10 mg olanzapina (sočasno zdravljenje z litijem ali valproatom) povzročil večje zmanjšanje simptomov manije po 6 tednih kot pri monoterapiji z litijem ali valproatom.

V 12-mesečni študiji preprečevanja ponovitve bolezni pri bolnikih z manično epizodo, ki so z zdravljenjem z olanzapinom dosegli remisijo in so jim nato naključno dodelili prejemanje olanzapina ali placeba, je bil olanzapin statistično značilno boljši kot placebo ob primarni končni točki ponovitve bipolarnе motnje. Olanzapin je pokazal tudi statistično značilno prednost pred placebo glede preprečevanja ponovnega pojava ali manije ali depresije.

V drugi 12-mesečni študiji preprečevanja ponovitve bolezni pri bolnikih z manično epizodo, ki so z zdravljenjem s kombinacijo olanzapina in litija dosegli remisijo in so jim nato naključno dodelili prejemanje samo olanzapina ali samo litija, ni bil olanzapin statistično značilno nič slabši kot litij ob primarni končni točki ponovitve bipolarnе motnje (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %;  $p = 0,055$ ).

V 18-mesečni študiji sočasnega zdravljenja pri bolnikih z manično ali mešano epizodo, stabiliziranih z olanzapinom skupaj s stabilizatorjem razpoloženja (litij ali valproat), dolgotrajno sočasno zdravljenje z olanzapinom skupaj z litijem ali valproatom ni bilo statistično značilno bolj ugodno kot zdravljenje samo z litijem ali samo valproatom pri odlogu ponovnega pojava bipolarnе motnje, določene po sindromnih (diagnostičnih) merilih.

### Pediatrična populacija

Izkušnje pri mladostnikih (starih 13 do 17 let) so omejene na kratkoročne podatke o učinkovitosti pri shizofreniji (6 tednov) in maniji povezani z bipolarno I motnjo (3 tedni), ki vključujejo manj kot 200 mladostnikov. Olanzapin so uporabljali kot prilagodljiv odmerek, ki so ga začeli z 2,5 mg in povečevali do 20 mg/dan. Med

zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki povečali signifikantno več telesne mase v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb v celokupnem holesterolu na tešče, LDL holesterolu, trigliceridih in prolaktinu (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Podatkov o vzdrževalnem učinku ni in podatki o dolgoročni varnosti so nezadostni (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Olanzapin orodisperzibilna tableta je bioekvivalentna Olanzapin filmsko obloženim tabletam, s podobno hitrostjo in obsegom absorpcije. Olanzapin orodisperzibilne tablete se lahko uporabljajo kot alternativa Olanzapin filmsko obloženim tabletam.

Olanzapin se po peroralnem dajanju dobro absorbira, maksimalno plazemsko koncentracijo dosega v 5 do 8 urah. Hrana na absorpcijo ne vpliva. Absolutna peroralna biološka uporabnost glede na intravensko dajanje ni bila določena.

Olanzapin se presnavlja v jetrih s potmi konjugacije in oksidacije. V krvi je poglavitni presnovek 10-N-glukuronid, ki ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Citokroma P450-CYP1A2 in P450-CYP2D6 prispevata k tvorbi N-demetilnih in 2-hidroksimetilnih presnovkov, oboji so v študijah na živalih pokazali pomembno manj farmakološke aktivnosti *in vivo* kot olanzapin. Prevladujoča farmakološka aktivnost izvira iz samega olanzapina. Po peroralnem dajanju se je srednji končni razpolovni čas izločanja olanzapina pri zdravih osebah razlikoval glede na starost in spol.

Pri zdravih starejših osebah (65 let in več) v primerjavi z mlajšimi od te starostne skupine je bil srednji razpolovni čas izločanja podaljšan (51,8 v primerjavi s 33,8 ure) in očistek zmanjšan (17,5 v primerjavi z 18,2 l/h). Farmakokinetična variabilnost, opažena pri starejših, je v okvirih razpona za mlajše od te starostne skupine. Pri 44 bolnikih s shizofrenijo, starejših od 65 let, odmerjanje od 5 do 20 mg/dan ni bilo povezano s kakim razločevalnim profilom neželenih učinkov.

Pri ženskah v primerjavi z moškimi je bil srednji razpolovni čas izločanja nekoliko podaljšan (36,7 v primerjavi z 32,3 ure) in očistek zmanjšan (18,9 v primerjavi s 27,3 l/h). Vendar pa je olanzapin (5-20 mg) pokazal primerljiv profil varnosti tako pri bolnikih ženskega (n = 467) kot moškega spola (n = 869).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min) v primerjavi z zdravimi osebami ni bilo značilne razlike v srednjem razpolovnem času izločanja (37,7 v primerjavi z 32,4 ure) ali očistku (21,2 v primerjavi s 25,0 l/h). Študija bilance snovi je pokazala, da se približno 57 % radioaktivno označenega olanzapina pojavi v urinu, predvsem v obliki presnovkov.

Pri kadilcih z blagimi motnjami v delovanju jeter je bil srednji razpolovni čas izločanja (39,3 ure) podaljšan in očistek (18,0 l/h) zmanjšan tako kot pri zdravih nekadilcih (48,8 ur oziroma 14,1 l/h).

V primerjavi nekadilcev s kadilci (moškimi in ženskami) je bil srednji razpolovni čas izločanja podaljšan (38,6 v primerjavi s 30,4 ure) in očistek zmanjšan (18,6 l/h v primerjavi s 27,7 l/h).

Plazemski očistek olanzapina je manjši pri starejših v primerjavi z mlajšimi, pri ženskah v primerjavi z moškimi in pri nekadilcih v primerjavi s kadilci. Vendar pa je vpliv starosti, spola ali kajenja na očistek in razpolovni čas olanzapina majhen v primerjavi s povprečno variabilnostjo med posamezniki.

V študiji pri belcih, Japoncih in Kitajcih ni bilo razlik v farmakokinetičnih parametrih med temi tremi populacijami.

Vezava olanzapina na plazemske beljakovine je bila okoli 93 % v razponu koncentracij od približno 7 do približno 1000 ng/ml. Olanzapin se veže predvsem na albumin in  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein.

#### Pediatrična populacija

Mladostniki (stari 13 do 17 let): Farmakokinetika olanzapina je podobna pri mladostnikih in odraslih. V kliničnih študijah je bila povprečna izpostavitve približno 27 % višja pri mladostnikih. Demografske razlike med mladostniki in odraslimi vključujejo nižjo povprečno telesno maso ter manj mladostnikov je bilo kadilcev. Možno je, da taki dejavniki vplivajo na višjo povprečno izpostavitve, ki so jo opazili pri mladostnikih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Akutna toksičnost (toksičnost po enkratnem odmerku)

Znaki toksičnosti po peroralnem dajanju pri glodavcih so bili značilni za močne antipsihotike: hipoaktivnost, koma, tresenje, klonični krči, slinjenje in zmanjšano pridobivanje telesne mase. Srednji letalni odmerki so bili približno 210 mg/kg (miši) in 175 mg/kg (podgane). Psi so prenesli enkratne peroralne odmerke do 100 mg/kg brez smrtnega izida. Klinični znaki so vključevali sedacijo, ataksijo, tresenje, zvišano srčno frekvenco, težko dihanje, miozo in izgubo apetita. Pri opicah so enkratni peroralni odmerki do 100 mg/kg povzročili oslabelost in pri višjih odmerkih moteno zavest.

#### Toksičnost po večkratnem odmerjanju

V študijah, ki so pri miših trajale do 3 mesece, pri podganah in psih pa do 1 leta, so bili prevladujoči učinki depresija osrednjega živčevja, antiholinergični učinki in

periferne hematološke motnje. Za depresijo osrednjega živčevja se je razvila toleranca. Pri visokih odmerkih so bili znižani parametri rasti. Reverzibilni učinki v skladu s zvišano koncentracijo prolaktina so pri podganah vključevali znižano maso jajčnikov in maternice ter morfološke spremembe epitelija nožnice in mlečne žleze.

#### Hematološka toksičnost

Pri vsaki vrsti so odkrili učinke na hematološke parametre, vključno z odmerkom povezanimi znižanji koncentracij levkocitov v obtoku pri miših in nespecifičnim znižanjem koncentracije levkocitov v obtoku pri podganah; vendar pa niso našli dokazov citotoksičnosti za kostni mozeg. Pri nekaj psih, ki so prejeli 8 ali 10 mg/kg/dan (celotno izpostavljanje olanzapinu [površina pod krivuljo - AUC] je 12- do 15-krat večje kot pri človeku, ki dobi 12-miligramski odmerek), se je razvila reverzibilna nevtropenija, trombocitopenija ali anemija. Pri psih z izraženo citopenijo ni bilo neželenih učinkov na progenitorne in proliferirajoče celice v kostnem mozgu.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Olanzapin ni imel teratogenih učinkov. Sedacija je vplivala na uspešnost parjenja pri samcih podgan. Odmerki 1,1 mg/kg (3-kratni maksimalni odmerek za človeka) so vplivali na estrus cikle, odmerki 3 mg/kg (9-kratni maksimalni odmerek za človeka) pa so pri podganah vplivali na parametre reprodukcije. Pri potomcih podgan, ki so prejemale olanzapin, so opazili zastoje v fetalnem razvoju in prehodna znižanja v ravneh aktivnosti potomcev.

#### Mutagenost

Olanzapin ni bil mutagen ali klastogen v širokem razponu standardnih testov, ki je vključeval teste mutiranja bakterij ter *in vitro* in *in vivo* teste na sesalcih.

#### Kancerogenost

Na podlagi izsledkov študij peroralnega olanzapina na miših in podganah je bilo zaključeno, da olanzapin ni kancerogen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

krospovidon  
manitol (E421)  
kristalizirajoči sorbitol (E420)  
aspartam (E951)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid

natrijev stearilfumarat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

12 mesecev.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz Aluminijeve folije/PVC/aluminijeve folije/poliamida, ki vsebujejo 28, 30, 35, 56, 70, 84 in 90 orodisperzibilnih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Arrow ApS  
Sankt Peders Stræde 2,1., 4000 Roskilde,  
Danska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Olanzapin Arrow 5 mg orodisperzibilne tablete: 5363-I-1194/11  
Olanzapin Arrow 10 mg orodisperzibilne tablete: 5363-I-1195/11  
Olanzapin Arrow 15 mg orodisperzibilne tablete: 5363-I-1196/11  
Olanzapin Arrow 20 mg orodisperzibilne tablete: 5363-I-1197/11

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5.11.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

03.03.2012