

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Zapilux 2,5 mg filmsko obložene tablete  
Zapilux 5 mg filmsko obložene tablete  
Zapilux 7,5 mg filmsko obložene tablete  
Zapilux 10 mg filmsko obložene tablete  
Zapilux 15 mg filmsko obložene tablete  
Zapilux 20 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

#### 2,5 mg:

Ena filmsko obložene tableta vsebuje 2,5 mg olanzapina.  
Pomožna snov z znanim učinkom: 74,11 mg laktoze/filmsko obloženo tableto

#### 5 mg:

Ena filmsko obložene tableta vsebuje 5 mg olanzapina.  
Pomožna snov z znanim učinkom: 148,22 mg laktoze/filmsko obloženo tableto

#### 7,5 mg:

Ena filmsko obložene tableta vsebuje 7,5 mg olanzapina.  
Pomožna snov z znanim učinkom: 222,33 mg laktoze/filmsko obloženo tableto

#### 10 mg:

Ena filmsko obložene tableta vsebuje 10 mg olanzapina.  
Pomožna snov z znanim učinkom: 296,44 mg laktoze/filmsko obloženo tableto

#### 15 mg:

Ena filmsko obložene tableta vsebuje 15 mg olanzapina.  
Pomožna snov z znanim učinkom: 169,31 mg laktoze/filmsko obloženo tableto

#### 20 mg:

Ena filmsko obložene tableta vsebuje 20 mg olanzapina.  
Pomožna snov z znanim učinkom: 225,75 mg laktoze/filmsko obloženo tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

#### 2,5 mg:

bele, okrogle (premer 6,5 mm).

5 mg:

bele, okrogle (premer 8 mm), z zarezo na eni strani.  
Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

7,5 mg:

bele, okrogle (premer 9 mm).

10 mg:

bele, okrogle (premer 10 mm), z zarezo na eni strani.  
Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

15 mg:

svetlo modre, ovalne (dolžine 12 mm), z zarezo na obeh straneh.  
Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

20 mg:

roza, ovalne (dolžine 13 mm), z zarezo na obeh straneh.  
Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

## 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 dnevno 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 bipolarnе motnje se lahko dnevni odmerek na podlagi individualnega kliničnega stanja kasneje prilagodi v razponu 5 do 20 mg na dan. Zvišanje odmerka na več kot priporočeni začetni odmerek je priporočljivo le po ustrezni ponovni klinični oceni, odmerki naj se v splošnem višajo 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 zniževanje odmerka.

#### Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov glede varnosti in učinkovitosti uporaba olanzapina ni priporočena 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 bolniki

Nižji 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 tudi poglavje 4.4).

#### Bolniki z okvarjenim ledvičnim in/ali jetrnim delovanjem

Pri teh bolnikih je treba upoštevati nižji 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 zvišuje 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 znižanje začetnega odmerka. Višanje odmerka, kadar je to indicirano, naj bo pri takih bolnikih previdno. (Glejte tudi poglavje 4.5 in poglavje 5.2.)

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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 primeren 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 cerebrovaskularne dogodke. V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom (ki so trajali 6-12 tednov), pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami (povprečna starost 78 let), so zabeležili 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. Med dejavniki tveganja za večjo umrljivost v tej populaciji bolnikov so starost > 65 let, težave s požiranjem, sedacijo, nezadostno prehranjenost in 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 cerebrovaskularnih 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 cerebrovaskularni 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. Učinkovitost olanzapina v teh preskušanjih ni bila ugotovljena.

#### 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 placebu (glejte poglavje 4.8), olanzapin pa pri zdravljenju psihotičnih simptomov ni bil bolj učinkovit kot placebo. V teh preskušanjih je bilo potrebno, da se je zdravstveno stanje bolnikov najprej ustalilo ob prejemanju najnižjega 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 zviševan do najvišjega 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 zvišana 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, na primer merjenje krvnega sladkorja na začetku zdravljenja, 12 tednov po začetku zdravljenja z olanzepinom in nato vsakoletno. Pri bolnikih, zdravljenih s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Zapilux, moramo opazovati morebitno prisotnost znakov in simptomov 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, na primer na začetku zdravljenja, nato pa 4, 8, in 12 tednov po začetku zdravljenja z olanzapinom ter nato vsake tri mesece.

#### Spremembe lipidov

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom opažali 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 katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Zapilux, moramo redno spremljati glede lipidov, v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, na primer na začetku zdravljenja, 12 tednov po začetku zdravljenja z olanzepinom in nato 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.

#### Jetrno delovanje

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

#### Nevtopenija

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 ob 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 %). V primerjavi s placebom ni bilo značilnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih. 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.

#### Venska tromboembolija

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. Ker pa imajo bolniki s shizofrenijo pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE, kot je 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 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 znižanju 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 poročilih iz obdobja po trženju zdravila 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.

#### Pediatrična populacija

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 neznane (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Laktoza

Zapilux filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

#### Pediatrična populacija

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 znižane koncentracije olanzapina. Opažali so le blago do zmerno povečanje očistka olanzapina. Klinične posledice so verjetno omejene, vendar je priporočeno spremljanje kliničnega stanja in zvišanje odmerka olanzapina, če je potrebno (glejte poglavje 4.2).

#### Zaviranje CYP1A2

Fluvoksamin, specifični zaviralec CYP1A2, je pokazal pomembno zaviranje presnove olanzapina. Srednje zvišanje C<sub>max</sub> 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 nižji začetni odmerek olanzapina. Upoštevati je treba znižanje 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 značilno 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: triciklični antidepresivi (ki predstavljajo predvsem pot CYP2D6), varfarin (CYP2C9), teofilin (CYP1A2) ali diazepam (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

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

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

### Nosečnost

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.



Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem izpostavljeni antipsihotikom (vključno z olanzapinom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, tudi ekstrapiramidnih in/ali odtegnitvenih simptomov, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Zato je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

#### Dojenje

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

#### **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.

##### Tabelarični seznam neželenih učinkov

V naslednji tabeli so naštetih neželeni učinki in laboratorijske preiskave, ki so jih opazili iz spontanega poročanja in kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Naštetih izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  in  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  in  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  in  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ocena ni možna iz danih podatkov).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Ni znano
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
	Eozinofilija	Levkopenija Nevtropenija	Trombocitopenija
<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 Akatizija <sup>6</sup> Parkinsonizem <sup>6</sup> Diskinezija <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	Trombembolija (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	Fotosenzitivnost ne reakcije Alopecija	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
			Rabdomioliza
<b>Bolezni sečil</b>			
		Urinska inkontinenca Zadrževanje urina	Težave z začetnim mokrenjem
<b>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</b>			
			Odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			
	Eretilna disfunkcija pri moških Zmanjšan libido pri moških in ženskah	Amenoreja Povečanje prsi Galaktoreja pri ženskah Ginekomastija/povečanje prsi pri moških	Priapizem
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
	Astenija Utrujenost Edem		
<b>Preiskave</b>			
Zvišane plazemske koncentracije prolaktina <sup>8</sup>		Visoka kreatin fosfokinaza Zvišan celokupni bilirubin	Zvišana alkalna fosfataza

<sup>1</sup> Klinično značilno zvečanje telesne mase so opazili v vseh izhodiščnih kategorijah Indeksa telesne mase (BMI, Body Mass Index). S kratkoročnim zdravljenjem (srednje trajanje 47 dni) povezano zvečanje 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 %). Zvečanje

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, ki izhodiščno niso imeli znakov motene regulacije lipidov.

<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 olanzepinom, 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

#### 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 cerebrovaskularnih 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 opazali 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 pogosto ter pogosteje kot pri placebo poročali o poslabšanju simptomatike Parkinsonove bolezni in o 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 pogostejši občutek ( $\geq 10\%$ ) 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  $\geq 7\%$  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  $\geq 7\%$  od izhodiščne pri 39,9 % bolnikov.

#### Pediatrična populacija

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 pogostnostjo 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 zvečanje 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 zvečanje 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 ( $\geq 1/100$  in  $< 1/10$ ).

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>
<i>Zelo pogosti:</i> Povečanje telesne mase <sup>9</sup> , zvišane ravni trigliceridov <sup>10</sup> , povečan tek.
<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

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

*Zelo pogosti:* Zvišane ravni jetrnih transaminaz (ALT/AST; glejte poglavje 4.4).

### **Preiskave**

*Zelo pogosti:* znižane ravni celokupnega bilirubina, zvišan 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 %),  $\geq 15\%$  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 izhodiščne telesne mase.

<sup>10</sup> Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 1,016$  mmol/l), ki so se povišale 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 opazili spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z normalnih osnovnih vrednosti ( $< 4,39$  mmol/l), ki so se povišale 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, dizartrijo, 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

Za olanzapin ni specifičnega antidota. Izzvanje 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: N05A H03.

#### Farmakodinamični učinki

Olanzapin je antipsihotik, antimanik in sredstvo za stabilizacijo 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  $\alpha_1$ ; 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 serotoninske 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, nižjih 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.

#### Klinična učinkovitost

Pri dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh primerjalno kontroliranih preskušanjih pri več kot 2.900 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 1.481 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 10 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 prejetanje 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 placebom 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 prejetanje 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 zviševali 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**

### Absorpcija



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.

#### Porazdelitev

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  $\alpha_1$ -kisli glikoprotein.

#### Biotransformacija

Olanzapin se presnavlja v jetrih s potmi konjugacije in oksidacije. V krvi je poglavitni metabolit 10-N-glukuronid, ki ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Citokroma P450-CYP1A2 in P450-CYP2D6 prispevata k tvorbi N-demetilnih in 2-hidroksimetilnih metabolitov, oboji so pokazali pomembno manj farmakološke aktivnosti *in vivo* kot olanzapin v študijah na živalih. Prevladujoča farmakološka aktivnost izvira iz samega olanzapina.

#### Izločanje

Po peroralnem dajanju se je srednji končni razpolovni čas izločanja olanzapina pri zdravih osebah razlikoval glede na starost in spol.

Pri zdravih starejših oseb (65 let in več) v primerjavi z nestarejšimi 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 nestarejše. 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).

#### Ledvična okvara

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 metabolitov.

#### Kadilci

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.

#### 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 antipsihotične spojine: 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 oslabelelost 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 cikluse, 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**

#### *Jedro tablete*

laktoza monohidrat  
hidroksipropilceluloza  
krospovidon  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

#### *Obloga tablete*

polivinilalkohol  
makrogol 3350  
titanov dioksid (E171)  
smukec

Dodatno pri zdravilu Zapilux 15 mg filmsko obložene tablete: indigotin (E132)

Dodatno pri zdravilu Zapilux 20 mg filmsko obložene tablete: rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

6 mesecev po prvem odprtju HDPE-stekleničke.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminijasti pretisni omoti, ki vsebujejo po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100 ali 500 filmsko obloženih tablet.

HDPE-stekleničke vsebujejo po 50, 100, 250 ali 500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

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

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

Zapilux 2,5 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-238/08

Zapilux 5 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-239/08

Zapilux 7,5 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-240/08

Zapilux 10 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-241/08

Zapilux 15 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-242/08

Zapilux 20 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-243/08

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

16. 01. 2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17. 12. 2012