

## **1. IME ZDRAVILA**

OLANZAPIN LILLY 20 mg orodisperzibilne tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 20 mg olanzapina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Vsaka orodisperzibilna tableta vsebuje

1,60 mg aspartama

0,30 mg natrijevega metilparahidroksibenzoata

0,10 mg natrijevega propilparahidroksibenzoata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

orodisperzibilna tableta

Rumena, okrogla, liofilizirana farmacevtska oblika, ki se hitro dispergira in jo za uporabo bodisi položimo v usta bodisi dispergiramo v vodi ali drugi ustrezni pijači.

## **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 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 bipolarne motnje: Priporočeni začetni odmerek je 10 mg na dan. Pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin za zdravljenje manične epizode, nadaljujte zdravljenje za preprečevanje ponovnega pojava 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 bipolarne 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 in ne v manj kot v 24 urah. Olanzapin se lahko daje

ne glede na obroke, ker hrana ne vpliva na absorpcijo. Ob ukinitvi olanzapina je treba upoštevati postopno zmanjševanje odmerka.

OLANZAPIN LILLY 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. Alternativno se tableto lahko dispergira v polnem kozarcu vode ali druge ustrezne pijače (pomarančni sok, jabolčni sok, mleko ali kava) neposredno pred zaužitjem.

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

#### Pediatrična populacija

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 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 poglavje 4.4).

Bolniki z ledvično in/ali jetrno okvaro Pri teh bolnikih je treba upoštevati nižji začetni odmerek (5 mg). V primerih zmerne jetrne insuficience (ciroza, Child-Pugh razreda A ali B) mora biti začetni odmerek 5 mg in se lahko poveča 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.

V primerih, kjer je nujno večanje odmerka po 2,5 mg, je treba uporabljati OLANZAPIN LILLY obložene tablete.

(Glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na 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 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 cerebrovaskularne 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, so starost > 65 let, disfagija, sedacija, nezadostna prehrana ali dehidracija, obolenja pljuč (npr. pljučnica, z aspiracijo ali brez nje), ali sočasna uporaba benzodiazepinov. Vseeno je bila incidenca smrti večja pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom, kot pri bolnikih zdravljenih s placebom, neodvisno od omenjenih dejavnikov tveganja.

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih neželenih dogodkih (*cerebrovascular adverse events* - CVAE, npr. možganska kap, tranzitorna ishemična ataka), vključno s smrtnimi primeri. 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 vaskularno/mešani tip demence sta bila določena 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 placebu (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 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 povečan 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 hiperpireksija, okorelost mišic, spremenjeno stanje 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

Občasno 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 smernicami za antipsihotike, npr. merjenje glukoze v krvi na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na leto. Bolnike, zdravljene s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom OLANZAPIN LILLY orodisperzibilna tableta, 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, 4, 8 in 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na 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 OLANZAPIN LILLY orodisperzibilna tableta, moramo redno spremljati glede lipidov, v skladu z znanimi smernicami za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina 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, posebno na začetku zdravljenja, so opazali prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz, alaninske transferaze (ALT) in aspartatne transferaze (AST). Pri bolnikih s zvišano ALT in/ali AST, bolnikih z znaki in simptomi jetrne okvare, bolnikih s prej obstoječimi stanji, povezanimi z omejeno jetrno funkcionalno rezervo, in pri bolnikih, ki se zdravijo s potencialno hepatotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost in spremljanje vrednosti. V primerih, kjer je ugotovljen hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano poškodbo 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).

#### Prekinitve zdravljenja

Redko ( $\geq 0,01\%$  in  $< 0,1\%$ ) so pri nenadni prekinitvi zdravljenja z olanzapinom poročali o akutnih simptomih, kot so znojenje, nespečnost, tremor, 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 izhodiščno vrednostjo pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo QTcF  $< 500$  msek) pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, občasna (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 hipomagneziemijo.

#### Tromboembolija

Občasno ( $\geq 0,1\%$  in  $< 1\%$ ) so poročali o občnih povezavah med zdravljenjem z olanzapinom in vensko tromboembolijo. Vzročne povezave med pojavnostjo venske tromboembolije in zdravljenjem z olanzapinom niso ugotovili. Vendar, ker imajo bolniki s shizofrenijo pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, 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 zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje 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 občasno. 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 zdravljenja. 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 olanzepinom, 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 olanzepinom, približno dvakrat večje kot pri bolnikih, ki niso jemali antipsihotikov. Študija je pokazala, da je bilo tveganje pri olanzepinu 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 neznani (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Fenilalanin

Zdravilo OLANZAPIN LILLY orodisperzibilna tableta vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

#### Manitol

Zdravilo OLANZAPIN LILLY orodisperzibilna tableta vsebuje manitol.

#### Natrijev metilparahidroksibenzoat in natrijev propilparahidroksibenzoat

Orodisperzibilna tableta olanzapina vsebuje natrijev metilparahidroksibenzoat in natrijev propilparahidroksibenzoat. Za ta dva konzervansa je znano, da povzročata koprivnico. Na splošno lahko pride do reakcij pozne preobčutljivosti, kot je kontaktni dermatitis, le redko pa se pojavijo reakcije takojšnje preobčutljivosti z bronhospazmom.

### **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 zavirajo 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 zvečanje odmerka olanzapina, če je potrebno (glejte poglavje 4.2).

#### Zaviranje CYP1A2

Fluvoksamin, specifični zaviralec CYP1A2, je pokazal pomembno zaviranje presnove olanzapina. Srednje zvečanje  $C_{\max}$  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 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 izoencimov CYP450 v pogojih *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato ni pričakovati takega posebnega medsebojnega delovanja, kar je bilo potrjeno s študijami *in vivo*, kjer niso opazili nobenega zaviranja presnove naslednjih učinkovin: tricikličnih antidepressivov (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 antiparkinsoniki 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**

#### 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 nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z olanzapinom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

#### Dojenje

V študiji pri doječih zdravih ženskah se je olanzapin izločal v materino mleko. Srednjo izpostavitvev 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.

#### 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

Najpogostejše poročani (opaženi 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, levkopenija, nevtropenija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost, pireksija, artralgiya, povečana vrednost alkalne fosfataze, visoka vrednost gama-glutamil transferaze, visoka vrednost sečne kisline, visoka vrednost kreatin-fosfokinaze in edem.

##### *V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov*

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 ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
	eozinofilija levkopenija <sup>10</sup> nevtropenija <sup>10</sup>		trombocitopenija <sup>11</sup>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			
		preobčutljivost <sup>11</sup>	
<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) <sup>11</sup>	hipotermija <sup>12</sup>

<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 <sup>11</sup> distonija (vključno z okulogiracijo) <sup>11</sup> tardivne diskinezije <sup>11</sup> amnezija <sup>9</sup> disartrijska	nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) <sup>12</sup> odtegnitveni simptomi <sup>7, 12</sup>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			
		epistaksa <sup>9</sup>	
<b>Srčne bolezni</b>			
		bradikardija Podaljšanje QT <sub>c</sub> (glejte poglavje 4.4)	ventrikularna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) <sup>11</sup>
<b>Žilne bolezni</b>			
ortostatska hipotenzija <sup>10</sup>		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	abdominalna distenzija <sup>9</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
	prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)		hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter) <sup>11</sup>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
	izpuščaj	fotosenzitivnostne reakcije alopecija	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
	artralgijska <sup>9</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>
<b>Bolezni sečil</b>			
		urinska inkontinenca, zastajanje urina težave z začetkom mokrenja <sup>11</sup>	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			
	erektilna disfunkcija pri moških zmanjšan libido pri moških in ženskah	amenoreja povečanje dojk galaktoreja pri ženskah ginekomastija/povečan	priapizem <sup>12</sup>



		je prsi pri moških	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
	astenija utrujenost edem pireksija <sup>10</sup>		
<b>Preiskave</b>			
povečane ravni prolaktina v plazmi <sup>8</sup>	zvišana alkalna fosfataza <sup>10</sup> visoka kreatin fosfokinaza <sup>11</sup> visoka gama-glutamil transferaza <sup>10</sup> visoka sečna kislina <sup>10</sup>	zvišan celokupni bilirubin	
			<b>Neznana pogostnost</b>
<b>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</b>			
			odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)

<sup>1</sup>Klinično značilno zvečanje telesne mase so opazali preko vseh izhodiščnih kategorij 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 izhodiščne 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 v izhodišču.

<sup>3</sup>Opazovano pri normalnih ravneh na tešče v izhodišču ( $< 5,17$  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 vrednosti v izhodišču ( $\geq 5,17$  mmol/l -  $< 6,2$  mmol/l) na visoke ( $\geq 6,2$  mmol/l).

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

<sup>8</sup>V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do 12 tednov, so pri 30 % bolnikov z normalno izhodiščno vrednostjo prolaktina, ki so se zdravili z olanzepinom, ugotovili povečanje plazemske koncentracije prolaktina nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Pri večini teh bolnikov je bilo povečanje navadno blago in ni preseglo dvakratne koncentracije zgornje meje normalne vrednosti.

<sup>9</sup>Neželeni učinek, ki so ga odkrili v kliničnih preskušanjih v integrirani bazi podatkov za olanzapin.

<sup>10</sup> Kot je bilo ocenjeno z izmerjenimi vrednostmi v kliničnih preskušanjih v integrirani bazi podatkov za olanzapin.

<sup>11</sup> Neželeni učinek, ki so ga odkrili v spontanem poročanju po začetku trženja, pri čemer je bila pogostnost določena z uporabo integrirane baze podatkov za olanzapin.

<sup>12</sup> Neželeni učinek, ki so ga odkrili v spontanem poročanju po začetku trženja, pri čemer je bila pogostnost ocenjena na zgornji meji 95 % intervala zaupanja z uporabo integrirane baze podatkov za olanzapin.

#### 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 tudi 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 pogosto ter pogostejše 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 dejavnik, ki k temu prispeva so lahko visoke plazemske ravni valproata. Olanzapin dan z litijem ali valproatom je povzročil zvišane ravni ( $\geq 10$  %) tremorja, 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 izhodiščne vrednosti. 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 vrednosti 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 povzema 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 pogostejše 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 ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

<b>Presnovne in prehranske motnje</b> Zelo pogosti: povečanje telesne mase <sup>13</sup> , zvišane ravni trigliceridov <sup>14</sup> , povečan apetit Pogosti: zvišane ravni holesterola <sup>15</sup>
<b>Bolezni živčevja</b> Zelo pogosti: sedacija (vključno s: hipersomnijo, letargijo, zaspanostjo)
<b>Bolezni prebavil</b> Pogosti: suha usta
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> Zelo pogosti: zvišane ravni jetrnih aminotransferaz (ALT/AST; glejte poglavje 4.4)
<b>Preiskave</b> Zelo pogosti: nizek celokupni bilirubin, visoka GGT, zvišane ravni prolaktina v plazmi <sup>16</sup>

<sup>13</sup>S kratkoročnim zdravljenjem (srednje trajanje 22 dni) povezano povečanje telesne mase za  $\geq 7$  % od izhodiščne telesne mase (kg) je bilo zelo pogosto (40,6 %), za  $\geq 15$  % pogosto (7,1 %) in za  $\geq 25$  % pogosto (2,5 %). Pri dolgoročni izpostavljenosti (najmanj 24 tednov) jih je 89,4 % pridobilo  $\geq 7$  %, 55,3 %  $\geq 15$  % in 29,1 %  $\geq 25$  % njihove izhodiščne telesne mase.

<sup>14</sup>Opazovano pri normalnih ravneh na tešče v izhodišču ( $< 1,016$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 1,467$  mmol/l) in spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih vrednosti v izhodišču ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) na visoke ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup>Pogosto so opazovali spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z normalnih vrednosti v izhodišču ( $< 4,39$  mmol/l), na visoke ( $\geq 5,17$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih vrednosti v izhodišču ( $\geq 4,39$  mmol/l -  $< 5,17$  mmol/l) na visoke ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>16</sup>O zvišanih ravneh prolaktina v plazmi so poročali pri 47,4 % mladostnikov.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: +386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Znaki in simptomi

Zelo pogosti simptomi pri prevelikem odmerjanju (incidenca  $> 10$  %) vključujejo tahikardijo, vznemirjenost/nasilnost, dizatrijo, 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. Sproženje bruhanja ni priporočeno. Lahko so indicirani standardni postopki za zdravljenje prevelikega odmerjanja (t. j. izpiranje želodca, dajanje aktivnega

ogljia). 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: diazepini, oksazepini in tiazepini, Oznaka ATC: N05AH03.

#### Farmakodinamični učinki

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

V predkliničnih študijah je olanzapin pokazal vrsto 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>; holinergerične muskarinske receptorje M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; adrenergerične  $\alpha_1$ ; in histaminske H<sub>1</sub> receptorje. Vedenjske študije z olanzapinom na živalih so kazale na 5HT, dopaminski in holinergerični antagonizem v skladu s profilom vezave na receptorje. V pogojih *in vitro* je olanzapin pokazal večjo afiniteto za serotonininske 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 katepsijo, 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 večjo zasedenost 5-HT<sub>2A</sub> kot dopaminskih D<sub>2</sub> receptorjev. Dodatno je slikovna študija SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography; računalniška tomografija emisije posameznih fotonov) pri bolnikih s shizofrenijo razkrila, da so imeli bolniki, ki so se odzivali na olanzapin, manjšo 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 klopazin.

#### 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 multinacionalni dvojno slepi primerjalni študiji shizofrenije, shizoafektivnih in sorodnih motenj, ki 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 bipolarne 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 manje 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 glede primarnega opazovanega dogodka 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 prejemanje samo olanzapina ali samo litija, olanzapin statistično značilno ni bil manj učinkovit kot litij glede primarnega opazovanega dogodka 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 boljše 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 v prilagodljivem odmerku, ki so ga začeli z 2,5 mg in povečevali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki pridobili 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 trajanju učinka 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 obloženim tabletam, s podobno hitrostjo in obsegom absorpcije. Olanzapin orodisperzibilne tablete se lahko uporabljajo kot alternativa olanzapin obloženim tabletam.

#### Absorpcija

Olanzapin se po peroralnem dajanju dobro absorbira, najvišjo 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  $\alpha_1$ -kislil 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 v študijah na živalih pokazali pomembno manjšo farmakološko aktivnost *in vivo* kot olanzapin. 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 osebah (65 let in več) v primerjavi z nestarejšimi je bil srednji razpolovni čas izločanja podaljšan (51,8 v primerjavi s 33,8 urami) 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 urami) 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).

#### Okvara ledvic

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 urami) ali očistku (21,2 v primerjavi s 25,0 l/h). Študija masnega ravnotežja 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 urami) 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 nekadilcev. Možno je, da taki dejavniki vplivajo na večjo povprečno izpostavitve, ki so jo opazili pri mladostnikih.

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

#### Akutna toksičnost (po enkratnem odmerku)

Znaki toksičnosti po peroralnem dajanju pri glodavcih so bili značilni za močne antipsihotike: hipoaktivnost, koma, tremor, 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 umrljivosti.. Klinični znaki so vključevali sedacijo, ataksijo, tremor, zvišano srčno frekvenco, oteženo dihanje, miozo in anoreksijo. 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 zmanjšano maso jajčnikov in maternice ter morfološke spremembe epitela 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 prejemale 8 ali 10 mg/kg/dan (celotno izpostavljanje olanzapinu [površina pod krivuljo] 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**

želatina  
manitol (E421)  
aspartam (E951)  
natrijev metilparahidroksibenzoat (E219)  
natrijev propilparahidroksibenzoat (E217)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

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

Aluminijasti pretisni omoti v škatlah po 28, 35, 56 ali 70 orodisperzibilnih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Brnčičeva 41g, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/11/01158/039-042

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

Datum prve odobritve: 14. 12. 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24.11.2013